

PCT/JP2004/000419

20. 1. 2004

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

10 / 542724

20 JUN 2005

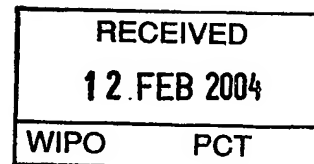
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2 0 0 3 年 1 月 2 1 日

出 願 番 号
Application Number: 特 願 2 0 0 3 - 0 1 1 9 3 6
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 3 - 0 1 1 9 3 6]

出 願 人
Applicant(s): 小 野 薬 品 工 業 株 式 有 限 公 司

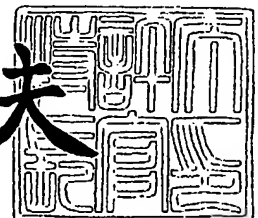


PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年 1 月 1 4 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



出証番号 出証特 2 0 0 3 - 3 1 1 0 8 9 7

【書類名】 特許願
【整理番号】 AEJP-64
【あて先】 特許庁長官 殿
【国際特許分類】 C07D207/00
C07C405/00
A61K 45/00
A61K 31/5575
A61P 19/08
A61P 19/10

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井 3 丁目 1 番 1 号 小野薬品工業
株式会社 水無瀬総合研究所内

【氏名】 丸山 透

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井 3 丁目 1 番 1 号 小野薬品工業
株式会社 水無瀬総合研究所内

【氏名】 小林 馨

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井 3 丁目 1 番 1 号 小野薬品工業
株式会社 水無瀬総合研究所内

【氏名】 神戸 透

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井 3 丁目 1 番 1 号 小野薬品工業
株式会社 水無瀬総合研究所内

【氏名】 丸山 隆幸

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井 3 丁目 1 番 1 号 小野薬品工業
株式会社 水無瀬総合研究所内

【氏名】 吉田 秀行

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井 3 丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内

【氏名】 西浦 昭雄

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井 3 丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内

【氏名】 阿部 信貴

【特許出願人】

【識別番号】 000185983

【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区道修町 2 丁目 1 番 5 号

【氏名又は名称】 小野薬品工業株式会社

【代表者】 松本 公一郎

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 029595

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

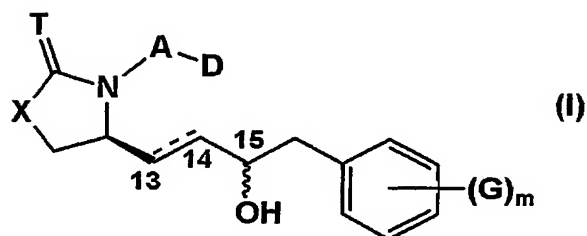
【書類名】 明細書

【発明の名称】 8-アザプロスタグランジン誘導体

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式 (I)

【化1】



【式中、

【化2】

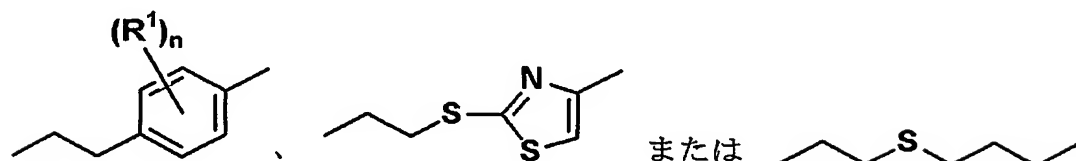
は、(1) 一重結合または (2) 二重結合を表わし、

Tは、酸素原子を表わし、

Xは、 $-\text{CH}_2-$ 基を表わし、

Aは、

【化3】



を表わし、

Dは、(1) $-\text{COOR}^2$ 基 (R^2 は水素原子または C1～4 アルキル基を表わす。) または (2) テトラゾール基を表わし、

R^1 は、(1) C1～4 アルキル基、(2) C1～4 アルコキシ基または (3) ハロゲン原子を表わし、

Gは、(1) C1～4 アルキル基、(2) ハロゲン原子、(3) C1～4 アルコキシ基、(4) 1～5 個のハロゲン原子によって置換された C1～4 アルキル基、(5) 1～5 個のハロゲン原子によって置換された C1～4 のアルコキシ基、(6) フェニル基、または、

(7) 酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される 1～4 個のヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい 3～15 員の単環、二環または三環式ヘテロ環アリアルを表わし、

ただし、G 基中のフェニル基またはヘテロ環は 1～3 個の (1) C1～4 アルキル基、(2) C1～4 アルコキシ基、(3) ハロゲン原子、(4) ニトロ基で置換されてもよく、

n は 0 または 1～4 の整数を表わし、

m は、1～5 の整数を表わす。]

で示される 8-アザプロスタグランジン誘導体、それらの薬理学的に許容される塩またはそれらのシクロデキストリン包接化合物

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

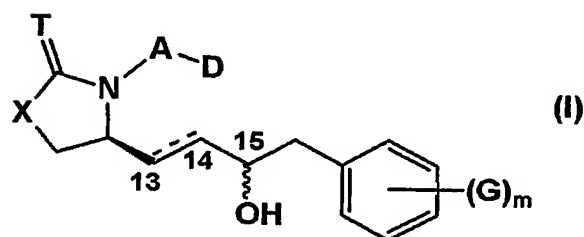
本発明は、8-アザプロスタグランジン誘導体およびそれらを有効成分として含有する薬剤に関する。

【0002】

さらに詳しくは、一般式 (I)

【0003】

【化 4】



【0004】

[式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。]

で示される 8-アザプロスタグランジン誘導体、それらの薬理学的に許容される塩またはそれらシクロデキストリン包接化合物、それらの製造方法、およびそれらを有効成分として含有する薬剤に関する。

【0005】

【発明の背景および従来技術】

プロスタグランジン E₂ (PGE₂ と略記する。) は、アラキドン酸カスケードの中の代謝産物として知られており、その作用は、細胞保護作用、子宮収縮、発痛作用、消化管の蠕動運動促進、覚醒作用、胃酸分泌抑制作用、血圧降下作用、利尿作用等を有していることが知られている。

【0006】

近年の研究の中で、PGE受容体には、それぞれ役割の異なったサブタイプが存在することが分かってきた。現時点で知られているサブタイプは、大別して4つあり、それぞれ、EP₁、EP₂、EP₃、EP₄と呼ばれている（例えば、非特許文献1参照）。

【0007】

EP₄受容体は、TNF- α 産生抑制、IL-10産生増強に関与していると考えられているため、EP₄受容体に結合する化合物は、免疫疾患（筋萎縮性側索硬化症（ALS）、多発性硬化症、シェーグレン症候群、慢性関節リウマチ、全身性エリトマトーデス等の自己免疫疾患、臓器移植後の拒絶反応など）、喘息、神経細胞死、関節炎、肺傷害、肺線維症、肺気腫、気管支炎、慢性閉塞性呼吸器疾患、肝傷害、急性肝炎、腎炎（急性腎炎、慢性腎炎）、腎不全、高血圧、心筋虚血、全身性炎症反応症候群、敗血症、血球貪食症候群、マクロファージ活性化症候群、スチル（Still）病、川崎病、熱傷、全身性肉芽腫、潰瘍性大腸炎、クローン病、透析時の高サイトカイン血症、多臓器不全、ショック等の疾患の予防および／または治療に有用であると考えられている。また、EP₄受容体は粘膜保護作用にも関係しており、胃潰瘍、十二指腸潰瘍などの消化管潰瘍や口内炎の予防および／または治療に有用であると考えられる。また、EP₄受容体は発毛および育毛作用にも関係しており、禿頭症、脱毛症等の予防および／または治療にも有用であると考えられる。また、EP₄受容体は子宮頸管の熟化にも関与しているため、子宮頸管熟化（促進）剤としても有用であると考えられる。

【0008】

さらに、EP₄受容体に結合する化合物は、骨形成促進作用も有していることから、骨量低下疾患、例えば、

1) 原発性骨粗鬆症（例えば、加齢に伴う原発性骨粗鬆症、閉経に伴う原発性骨粗鬆症、卵巣摘出術に伴う原発性骨粗鬆症等）、

2) 二次性骨粗鬆症（例えば、グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症、甲状腺機能亢進性骨粗鬆症、固定誘発性骨粗鬆症、ヘパリン誘発性骨粗鬆症、免疫抑制誘発性骨粗鬆症、腎不全による骨粗鬆症、炎症性骨粗鬆症、クッシング症候群に伴う骨粗鬆症、リウマチ性骨粗鬆症等）、

3) 癌骨転移、高カルシウム血症、ページェット病、骨欠損（歯槽骨欠損、下顎骨欠損、小児期突発性骨欠損等）、骨壊死等の骨疾患の予防および／または治療に有用であるばかりでなく、骨の手術後の骨形成（例えば、骨折後の骨形成、骨移植後の骨形成、人工関節術後の骨形成、脊椎固定術後の骨形成、その他骨再建術後の骨形成等）の促進・治癒促進剤、また骨移植代替療法として有用であると考えられる。

【0009】

また、EP₄ は生理的睡眠の誘発や血小板凝集抑制作用を有し、EP₄ 受容体に結合する化合物は睡眠障害や血栓症にも有用であると考えられる。

【0010】

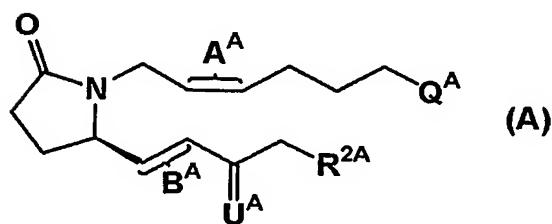
EP₄ に選択的に結合する化合物は、EP₁ によると考えられる発痛、EP₃ によると考えられる子宮収縮作用等がないため、これらへの影響がない薬剤であると考えられる。

【0011】

8-アザプロスタグランジン誘導体として、例えば一般式 (A)

【0012】

【化5】



【0013】

(式中、Q^Aは、-COOR^{3A}、テトラゾール-5-イルおよび-CONHR

4 Aからなる群より選択され;

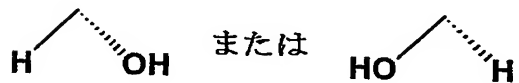
A Aは単結合またはシス二重結合であり;

B Aは単結合またはトランス二重結合であり;

U Aは

【0014】

【化6】



【0015】

であり、

R²Aは、 α -チエニル、フェニル、フェノキシ、モノ置換フェニルおよびモノ置換フェノキシからなる群より選択され、該置換基は、クロル、フルオル、フェニル、メトキシ、トリフルオロメチルおよび炭素数1ないし3のアルキルからなる群より選択され;

R³Aは水素、炭素数1ないし5のアルキル、フェニルおよびp-ビフェニルからなる群より選択され;

R⁴Aは-COR⁵Aおよび-SO₂R⁵Aからなる群より選択され;

R⁵AはフェニルおよびC1ないし5のアルキルからなる群より選択される。)の化合物およびそのC5エピマーならびにカルボキシレート基またはテトラゾル-5-イル基を有するこれらの化合物のアルカリ金属、アルカリ土類金属およびアンモニウム塩が記載されている(特許文献1参照)。

【0016】

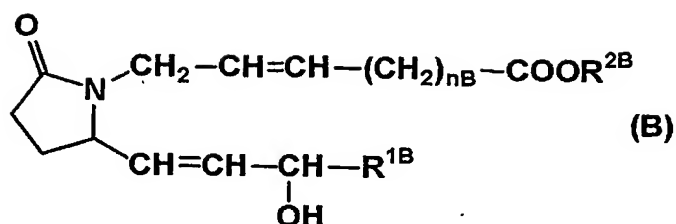
また、前記一般式(A)で示される選択的EP₄受容体アゴニストが骨粗鬆症の治療に有用であることが記載されている(特許文献2参照)。

【0017】

さらに、一般式(B)

【0018】

【化7】



【0019】

(式中、R^{1B}は直鎖状または分岐鎖状の飽和あるいは不飽和の1～10個の炭素原子を有する脂肪族炭化水素残基あるいは3～7個の炭素原子を有する環状脂肪族炭化水素残基であって、これらは次のもの、すなわち

- e) 3～7個の炭素原子を有するシクロアルキル残基、
- f) フェニル、チエニルあるいはフリル残基（これらはそれ自身1～3個の炭素原子を有する場合によってはハロゲン置換されたアルキル基、ハロゲン原子あるいは1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基によってモノーあるいはジ置換されていてよい）等によって置換されていてよく、

R^{2B}は直鎖状または分岐鎖状の飽和あるいは不飽和の1～6個の炭素原子を有する脂肪族あるいは環状脂肪族炭化水素残基あるいは7もしくは8個の炭素原子を有する芳香脂肪族炭化水素残基であり、そして

n_Bは2, 3あるいは4なる数である。)で示されるピロリドン誘導体ならびにこれら化合物の遊離の酸およびそれらの生理学的に受容され得る金属塩あるいはアミン塩(式中の説明は必要な部分を抜粋した。)が記載されている(特許文献3参照)。

【0020】

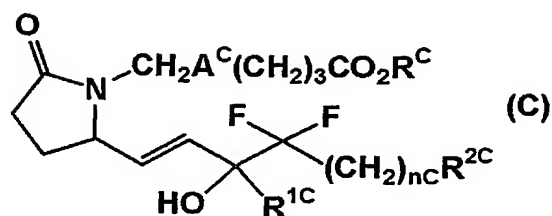
また、一般式(B)で示される化合物と類似の化合物が記載されている(特許文献4および5参照)。

【0021】

一般式(C)

【0022】

【化8】



【0023】

(式中、 A^C は $CH=CH$ (シスもしくはトランス)、 $C\equiv C$ または CH_2CH_2 であり；

R^C はH、 $C1\sim C12$ のn-アルキル、分岐鎖アルキルもしくはシクロアルキル等であり；

R^{1C} はH、 CH_3 もしくは C_2H_5 であり；

R^{2C} はフェニルまたはモノ-もしくはジ-置換されたフェニルであって、そのフェニル置換基が、F、Cl、 CH_3 、 OCH_3 、 NO_2 および CF_3 からなる群から選ばれ；

n^C は R^{2C} がフェニルもしくは置換されたフェニルであるときは0～2の整数である。)

で示される化合物 (式中の説明は必要な部分を抜粋した。) が記載されている (特許文献6 参照)。

【0024】

さらに、化合物が、EP₄ 受容体アゴニストであることが記載されている (特許文献7 参照)。

【0025】

【非特許文献1】

Negishi, M.、 「ジャーナル・オブ・リピッド・メディエーターズ・セル・シグナリング」 (Journal of Lipid Mediators Cell Signaling)、1995年、第12巻、p. 379-391

【特許文献1】

特開昭53-21159号公報 (米国特許第4,177,346号)

【特許文献 2】

特開2001-181210号公報（欧州特許出願公開第1110949号明細書）

【特許文献 3】

特開昭52-5764号公報（英国特許第1, 553, 595号明細書）

【特許文献 4】

特開昭52-73865号公報（英国特許第1, 569, 982号明細書）

【特許文献 5】

特開昭52-133975号公報（英国特許第1, 583, 163号明細書）

【特許文献 6】

特開昭57-54166号公報（米国特許第4, 320, 136号明細書）

【特許文献 7】

国際公開第02/042268号パンフレット

【0 0 2 6】**【発明が解決しようとする課題】**

PGE₂受容体には、それぞれ役割の異なった4つのサブタイプが存在し、それぞれ、EP₁、EP₂、EP₃、EP₄と呼ばれ、それぞれ異なった薬理作用を有している。そこで、EP₄受容体に対して、特異的に結合し、その他のサブタイプに対し、結合が弱い新規な化合物を見出すことができれば、他の作用を発現しないため、副作用の少ない薬剤となる可能性があり、このような薬剤を見出すことが必要とされている。

【0 0 2 7】

一方、これまでにEP₄アゴニスト作用を有する化合物が数多く見出されている。しかし、これまで見出されたEP₄アゴニストは、プロスタン酸骨格を有するものであり、経口投与や静脈内投与等の全身投与を行った際には、血圧低下や心拍数増加などの循環器系への影響や下痢等の副作用が考えられる。そのため、安全に投与できる用量には限界があるという大きな問題点があった。

【0 0 2 8】**【問題解決を解決するための手段】**

本発明者らは、EP₄受容体に特異的に結合し、また強いアゴニスト活性を示

す化合物を見出すべく、鋭意研究した結果、新規な一般式 (I) で示される化合物が、この目的にかなうことを見出し、本発明を完成した。

【0029】

さらに、本発明者らは、EP₄ 受容体に結合し、かつ EP₂ 受容体にも結合する化合物を見出した。EP₄ および EP₂ 両受容体に結合する化合物では両受容体に関連する疾患においての相加または相乗効果が期待できる。

【0030】

また、本発明者らは、EP₄ アゴニストを局所に投与することができれば、全身投与における副作用のない治療剤（特に、骨量低下疾患の治療剤）が創製可能であると考えられる。さらに、局所投与においても、持続製剤化が可能な EP₄ アゴニストを見出すことができれば、全身投与における副作用がなく、さらに投与回数の少ない治療剤（特に、骨量低下疾患の治療剤）が創製可能であると考えられる。

【0031】

一般式 (I) で示される化合物は、これまで全く知られていない新規な化合物である。

【0032】

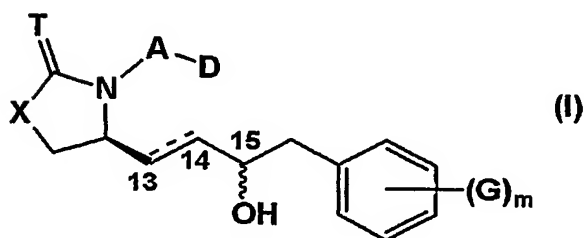
【発明の開示】

本発明は、

1) 一般式 (I)

【0033】

【化9】



【0034】

[式中、

【0035】

【化10】

【0036】

は、(1) 一重結合または (2) 二重結合を表わし、

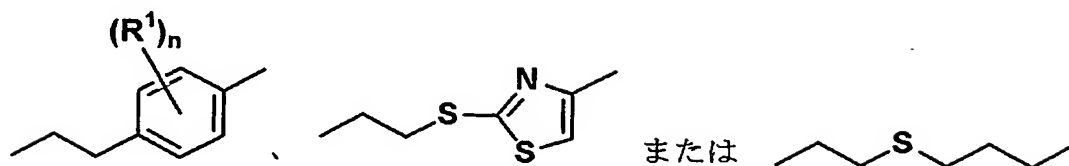
Tは、酸素原子を表わし、

Xは、 $-CH_2-$ 基を表わし、

Aは、

【0037】

【化11】



【0038】

を表わし、

Dは、(1) $-COOR^2$ 基 (R^2 は水素原子または C1～4 アルキル基を表わす。) または (2) テトラゾール基を表わし、

R^1 は、(1) C1～4 アルキル基、(2) C1～4 アルコキシ基または (3) ハロゲン原子を表わし、

Gは、(1) C1～4 アルキル基、(2) ハロゲン原子、(3) C1～4 アルコキシ基、(4) 1～5 個のハロゲン原子によって置換された C1～4 アルキル基、(5) 1～5 個のハロゲン原子によって置換された C1～4 のアルコキシ基、(6) フェニル基、または、

(7) 酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される 1～4 個のヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい 3～15 員の単環、二環または三環式ヘテロ環アリールを表わし、

ただし、G 基中のフェニル基またはヘテロ環は 1～3 個の (1) C1～4 アルキル基、(2) C1～4 アルコキシ基、(3) ハロゲン原子、(4) ニトロ基で置換されてもよく、

n は 0 または 1～4 の整数を表わし、

mは、1～5の整数を表わす。]

で示される8-アザプロスタグランジン誘導体、それらの薬理的に許容される塩またはそれらのシクロデキストリン包接化合物、

2) それらの製造方法、または

3) それらを有効成分として含有する薬剤に関する。

【0039】

本明細書中、C1～4アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル基およびそれらの異性体である。

【0040】

本明細書中、1～5個のハロゲン原子によって置換されたC1～4アルキル基とは、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、ブromoメチル、ジブromoメチル、トリブromoメチル、ヨードメチル、ジヨードメチル、トリヨードメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、テトラフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、クロロエチル、ジクロロエチル、トリクロロエチル、テトラクロロエチル、ペンタクロロエチル、フルオロプロピル、ジフルオロプロピル、トリフルオロプロピル、テトラフルオロプロピル、ペンタフルオロプロピル、クロロプロピル、ジクロロプロピル、トリクロロプロピル、テトラクロロプロピル、ペンタクロロプロピル、フルオロブチル、ジフルオロブチル、トリフルオロブチル、テトラフルオロブチル、ペンタフルオロブチル、クロロブチル、ジクロロブチル、トリクロロブチル、テトラクロロブチル、ペンタクロロブチル基およびそれらの異性体である。

【0041】

本明細書中、C1～4アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ基およびそれらの異性体である。

【0042】

本明細書中、1～5個のハロゲン原子によって置換されたC1～4のアルコキシ基とは、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、クロロメトキシ、ジクロロメトキシ、トリクロロメトキシ、ブromoメトキシ、ジブ

ロモロメトキシ、トリプロモメトキシ、ヨードメトキシ、ジヨードメトキシ、トリヨードメトキシ、フルオロエトキシ、ジフルオロエトキシ、トリフルオロエトキシ、テトラフルオロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ、クロロエトキシ、ジクロロエトキシ、トリクロロエトキシ、テトラクロロエトキシ、ペンタクロロエトキシ、フルオロプロポキシ、ジフルオロプロポキシ、トリフルオロプロポキシ、テトラフルオロプロポキシ、ペンタフルオロプロポキシ、クロロプロポキシ、ジクロロプロポキシ、トリクロロプロポキシ、テトラクロロプロポキシ、ペンタクロロプロポキシ、フルオロプロトキシ、ジフルオロプロトキシ、トリフルオロプロトキシ、テトラフルオロプロトキシ、ペンタフルオロプロトキシ、クロロプロトキシ、ジクロロプロトキシ、トリクロロプロトキシ、テトラクロロプロトキシ、ペンタクロロプロトキシ基およびそれらの異性体である。

【0043】

本明細書中、ハロゲン原子とはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子を意味する。

【0044】

本明細書中、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～4個のヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい3～15員の単環、二環または三環式ヘテロ環アリールのうち、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～4個のヘテロ原子を含む、3～15員の単環、二環または三環式ヘテロ環アリールとしては、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフエン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフエン、イソベンゾチオフエン、ジチアナフタレン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾオキセピン、ベン

ゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、 β -カルボリン、アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、キサントエン、ジベンゾチオフェン、フェノチアジン、フェノキサジン、フェノキサチン、チアンスレン、フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミジン環等が挙げられる。

【0045】

また、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～4個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和された3～15員の単環、二環または三環式ヘテロ環アリアルとしては、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジ

ヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフエン、パーヒドロベンゾチオフエン、ジヒドロイソベンゾチオフエン、パーヒドロイソベンゾチオフエン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾジオキセパン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン、ジヒドロジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフエン、テトラヒドロジベンゾフラン、テトラヒドロジベンゾチオフエン、パーヒドロジベンゾフラン、パーヒドロジベンゾチオフエン、ジオキサラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン、8-アザー1,

4-ジオキサスピロ [4. 5] デカン、3-アザスピロ [5. 5] ウンデカン、1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン環等が挙げられる。

【0046】

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキレン基、アルケニレン基、アルキニレン基には直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における異性体（E、Z、シス、トランス体）、不斉炭素の存在等による異性体（R、S体、 α 、 β 配置、エナンチオマー、ジアステレオマー）、旋光性を有する光学活性体（D、L、d、l体）、クロマトグラフ分離による極性体（高極性体、低極性体）、平衡化合物、回転異性体、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。

【0047】

本発明においては、特に断わらない限り、当業者にとって明らかなように記号

【0048】

【化12】

【0049】

は紙面の向こう側（すなわち α -配置）に結合していることを表わし、

【0050】

【化13】

【0051】

は紙面の手前側（すなわち β -配置）に結合していることを表わし、

【0052】

【化14】

【0053】

は α -配置、 β -配置またはそれらの混合物であることを表わし、

【0054】

【化15】

【0055】

は、 α -配置と β -配置の混合物であることを表わす。

【0056】

本発明化合物は、公知の方法で薬理学的に許容される塩に変換される。

【0057】

薬理学的に許容される塩は、水溶性のものが好ましい。

【0058】

本発明化合物の薬理学的に許容される塩としては、例えば、アルカリ金属（カリウム、ナトリウム、リチウム等）の塩、アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウム等）の塩、アンモニウム塩（テトラメチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等）、有機アミン（トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等）の塩、酸付加物塩（無機酸塩（塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩等）、有機酸塩（酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩等）等）が挙げられる。

【0059】

本発明化合物の薬理学的に許容される塩には、溶媒和物、または上記本発明化合物のアルカリ（土類）金属塩、アンモニウム塩、有機アミン塩、酸付加物塩の溶媒和物も含まれる。

【0060】

溶媒和物は薬理学的に許容されかつ水溶性であることが好ましい。適当な溶媒和物としては、例えば水、アルコール系溶媒（エタノール等）等の溶媒和物が挙

げられる。

【0061】

本発明化合物は、 α -、 β -あるいは γ -シクロデキストリン、あるいはこれらの混合物を用いて、特公昭50-3362号（米国特許第4,054,736号）、同52-31404号または同61-52146号明細書記載の方法を用いることによりシクロデキストリン包接化合物に変換することができる。シクロデキストリン包接化合物に変換することにより、安定性が増大し、また水溶性が大きくなるため、薬剤として使用する際好都合である。

【0062】

本発明のEP₄アゴニストとしては、EP₄アゴニスト作用を持っていればよく、選択的なEP₄アゴニストであっても、非選択的なEP₄アゴニストであってもかまわない。好ましくは、選択的なEP₄アゴニストである。

【0063】

本発明において、R¹、R²、T、X、A、D、G基が表わすそれぞれの基はいずれも好ましい。特に、以下に記載したものまたは実施例に記載されたものが好ましい。

【0064】

一般式(I)中、Dとして好ましくは、-COOR²基である。

【0065】

一般式(I)中、15位の水酸基は、 α 配置であるものが好ましい。

【0066】

一般式(I)中、13-14位は二重結合であるものが好ましい。

【0067】

一般式(I)中、R²として好ましくは、水素原子、C₁~4アルキル基であり、さらに好ましくは、水素原子、メチル基またはエチル基である。

【0068】

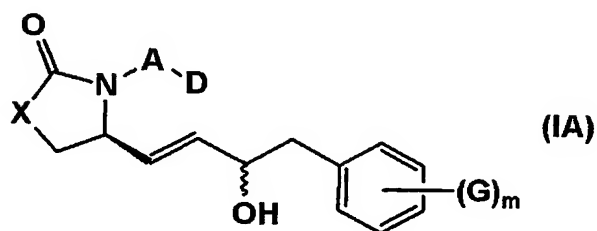
【本発明化合物の製造方法】

本発明化合物のうち、一般式(I)で示される化合物は、以下の方法または実施例に記載した方法で製造することができる。

1) 一般式 (I) で示される化合物のうち、13-14位が二重結合を表わす化合物、すなわち、一般式 (IA)

【0069】

【化16】



【0070】

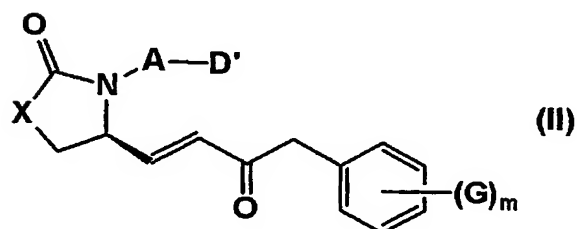
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は以下に示す方法によって製造することができる。

【0071】

一般式 (IA) で示される化合物は、一般式 (II)

【0072】

【化17】



【0073】

(式中、D' は、Dと同じ意味を表わすが、D' によって表わされる基に含まれるカルボキシル基は保護が必要な場合には保護されているものとする。その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を還元反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

【0074】

上記還元反応は公知であり、例えば、有機溶媒 (テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、トルエン、塩化メチレン、ジエチルエーテル、ジオキサン等) 中、還元剤 (水素化ホウ素・テトラヒドロフラン錯体、水素化ホウ素ジメチルスルフィド錯体、ジボラン等) および不斉誘起剤 ((R)-2-メチル-CBS-オキ

サザボロリジン、(S)-2-メチル-CBS-オキサザボロリジン等)の存在下、-20~50℃で反応させることにより行なうことができる。

【0075】

保護基の脱保護反応は以下の方法によって行なうことができる。

【0076】

カルボキシ基の保護基の脱保護反応は、よく知られており、例えば、

- (1) アルカリ加水分解、
- (2) 酸性条件下における脱保護反応、
- (3) 加水素分解による脱保護反応、

これらの方法を具体的に説明すると、

(1) アルカリ加水分解による脱保護反応は、例えば、有機溶媒(メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)中、アルカリ金属の水酸化物(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等)、アルカリ土類金属の水酸化物(水酸化バリウム、水酸化カルシウム等)または炭酸塩(炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等)あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて、0~40℃の温度で行なわれる。

【0077】

(2) 酸条件下での脱保護反応は、例えば、有機溶媒(ジクロロメタン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等)中、有機酸(酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トシル酸等)、または無機酸(塩酸、硫酸等)もしくはこれらの混合物(臭化水素/酢酸等)中、0~100℃の温度で行なわれる。

【0078】

(3) 加水素分解による脱保護反応は、例えば、溶媒(エーテル系(テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等)、アルコール系(メタノール、エタノール等)、ベンゼン系(ベンゼン、トルエン等)、ケトン系(アセトン、メチルエチルケトン等)、ニトリル系(アセトニトリル等)、アミド系(ジメチルホルムアミド等)、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等)中、触媒(パラジウム-炭素、パラジウム黒、水酸化パラ

ジウム、酸化白金、ラネーニッケル等)の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0～200℃の温度で行なわれる。

【0079】

また、上記以外にも、例えば、T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1999に記載された方法によって、脱保護反応を行なうことができる。

【0080】

また、カルボキシル基の保護基としては、例えばメチル基、エチル基、アリル基、*t*-ブチル基、トリクロロエチル基、ベンジル (Bn) 基、フェナシル基等が挙げられる。

【0081】

カルボキシル基の保護基としては、上記した以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば、T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis 3rd edition, Wiley, New York, 1999に記載されたものが用いられる。

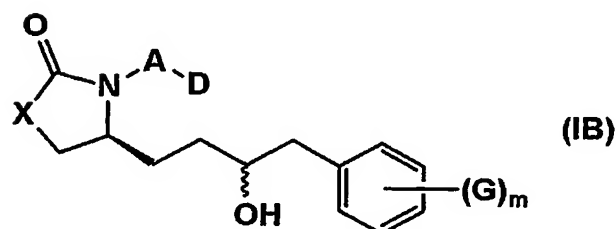
【0082】

当業者には容易に理解できることではあるが、これらの脱保護反応を使い分けることにより、目的とする本発明化合物が容易に製造することができる。

2) 一般式 (I) で示される化合物のうち、13-14位が一重結合を表わす化合物、すなわち、一般式 (IB)

【0083】

【化18】



【0084】

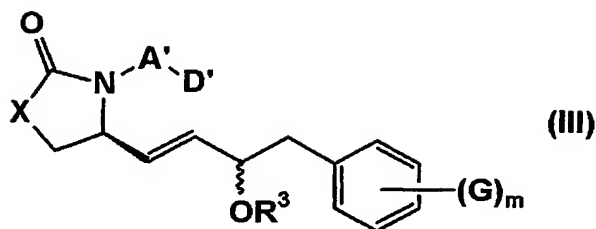
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は以下に示す方法によって製造することができる。

【0085】

一般式 (IB) で示される化合物は、一般式 (III)

【0086】

【化19】



【0087】

(式中、 R^3 は水素原子、または水酸基の保護基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を水素付加反応に付し、必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

【0088】

水素付加反応は公知であり、例えば、溶媒 (エーテル系 (テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等)、アルコール系 (メタノール、エタノール等)、ベンゼン系 (ベンゼン、トルエン等)、ケトン系 (アセトン、メチルエチルケトン等)、ニトリル系 (アセトニトリル等)、アミド系 (ジメチルホルムアミド等)、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等) 中、触媒 (パラジウム-炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、酸化白金、ラネーニッケル等) の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、 $0 \sim 200^\circ\text{C}$ の温度で行なわれる。

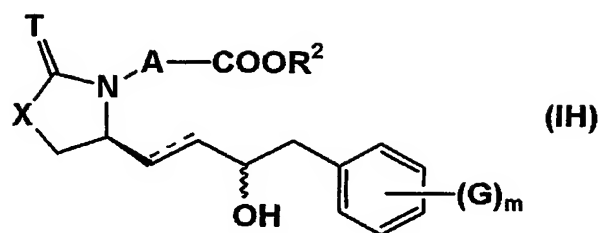
【0089】

保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

3) 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、D が $-\text{COOR}^2$ 基を表わす化合物、すなわち一般式 (IH)

【0090】

【化20】



【0091】

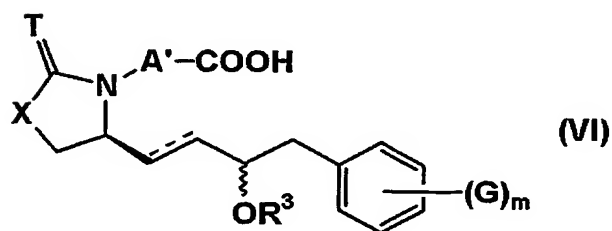
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は以下に示す方法によっても製造することができる。

【0092】

一般式 (IH) で示される化合物は、一般式 (VI)

【0093】

【化21】



【0094】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、一般式 (XI-1)

【0095】

【化22】



【0096】

(式中、 R^4 は水酸基またはハロゲン原子を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物をエステル化反応に付し、必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

【0097】

一般式 (XI-1) において、 R^4 が水酸基を表わす場合のエステル化反応は公知であり、例えば、

- (1) 酸ハライドを用いる方法、
- (2) 混合酸無水物を用いる方法、
- (3) 縮合剤を用いる方法等が挙げられる。

【0098】

これらの方法を具体的に説明すると、

(1) 酸ハライドを用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中または無溶媒で、酸ハライド化剤（オキザリルクロライド、チオニルクロライド等）と 20℃～還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを塩基（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下、アルコールと不活性有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、0～40℃の温度で反応させることにより行なわれる。また、有機溶媒（ジオキサン、テトラヒドロフラン等）中、アルカリ水溶液（重曹水または水酸化ナトリウム溶液等）を用いて、酸ハライドと0～40℃で反応させることにより行なうこともできる。

【0099】

(2) 混合酸無水物を用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中または無溶媒で、塩基（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下、酸ハライド（ピバロイルクロライド、トシルクロライド、メシルクロライド等）、または酸誘導体（クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等）と、0～40℃で反応させ、得られた混合酸無水物を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、アルコールと0～40℃で反応させることにより行なわれる。

【0100】

(3) 縮合剤を用いる方法は、例えば、カルボン酸とアルコールを、有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、または無溶媒で、塩基（ピリジン、トリエチルアミ

ン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等)の存在下または非存在下、縮合剤(1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド(EDC)、1, 1'-カルボニルジイミダゾール(CDI)、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨウ素、1-プロピルホスホン酸環状無水物(1-propanephosphonic acid cyclic anhydride, PPA)等)を用い、1-ヒドロキシベンズトリアゾール(HOBT)を用いるか用いないで、0~40℃で反応させることにより行なわれる。

【0101】

これら(1)、(2)および(3)の反応は、いずれも不活性ガス(アルゴン、窒素等)雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。

【0102】

一般式(XI-1)において、R⁴がハロゲン原子を表わす場合のエステル化反応は公知であり、例えば、有機溶媒(ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジメチルアセトアミド等)中、塩基(炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等)の存在下、0~150℃で反応させることにより行なうことができる。

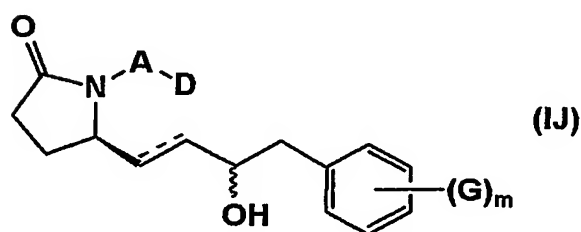
【0103】

保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

4) 一般式(I)で示される化合物のうち、Tが酸素原子を表わし、かつXが-CH₂-基を表わす化合物、すなわち一般式(IJ)

【0104】

【化23】



【0105】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は以下に

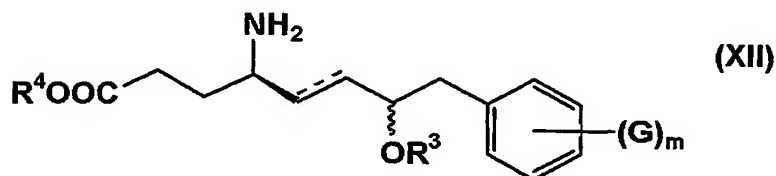
示す方法によっても製造することができる。

【0106】

一般式 (IJ) で示される化合物は、一般式 (XII)

【0107】

【化24】



【0108】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、一般式 (XIII)

【0109】

【化25】

OHC—A—D' (XIII)

【0110】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を還元的アミノ化反応に付し、必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

【0111】

還元的アミノ化反応は公知であり、例えば、有機溶媒（酢酸エチル、ジクロロエタン、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸およびこれらの混合物等）中、還元剤（水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素亜鉛、ジイソブチルアルミニウムヒドリド等）の存在下、 $-15 \sim 100^{\circ}\text{C}$ の温度で行なわれるか、または有機溶媒（酢酸エチル、ジクロロエタン、ジクロロメタン、メタノール、エタノール、酢酸およびこれらの混合物等）中、触媒（パラジウム—炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、酸化白金、ラネーニッケル等）の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下、 $0 \sim 80^{\circ}\text{C}$ の温度で行なわれる。

【0112】

保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

[本発明化合物の薬理活性]

例えば、プロスタノイドレセプターサブタイプ発現細胞を用いた実験室の実験により本発明化合物の薬理活性を確認した。

(i) プロスタノイドレセプターサブタイプ発現細胞を用いた受容体結合実験

スギモト (Sugimoto) らの方法 (J. Biol. Chem. 267, 6463-6466 (1992)) に準じて、プロスタノイドレセプターサブタイプ (マウス EP₁、EP₂、EP₃_α、EP₄) をそれぞれ発現した CHO 細胞を調製し、膜標品とした。

【0113】

調製した膜画分 (0.5mg/ml)、³H-PGE₂ を含む反応液 (200 μl) を室温で 1 時間インキュベートした。反応を氷冷バッファー (3 ml) で停止し、減圧下吸引ろ過して結合した ³H-PGE₂ をガラスフィルター (GF/B) にトラップし、結合放射活性を液体シンチレーターで測定した。

【0114】

K_d 値は、Scatchard plots から求めた [Ann. N. Y. Acad. Sci. 51, 660 (1949)]。非特異的結合は過剰量 (2.5 μM) の非標識 PGE₂ の存在下での結合として求めた。本発明化合物による ³H-PGE₂ 結合阻害作用の測定は、³H-PGE₂ (2.5 nM) および本発明化合物を各種濃度で添加して行なった。なお、反応にはすべて次のバッファーを用いた。

【0115】

バッファー: 10 mM リン酸カリウム (pH 6.0), 1 mM EDTA, 10 mM MgCl₂, 0.1M NaCl。

【0116】

各化合物の解離定数 K_i (μM) は次式により求めた。

$$K_i = IC_{50} / (1 + ([C] / K_d)) ;$$

本発明化合物の EP₄ 受容体に対する結合活性は、すべて 1 μM 以下の K_i 値を示した。例えば、実施例 2 の化合物は、K_i 値が 6.4 nM であった。

(ii) EP₄ 受容体アゴニスト活性

プロスタノイドレセプターサブタイプ発現細胞を用いたEP₄受容体アゴニスト活性測定実験

ニシガキ (Nishigaki) らの方法 (FEBS lett., 364, 339-341 (1995)) に準じて、マウスEP₄レセプターサブタイプを発現したCHO細胞を調製し、24ウェルマイクロプレートに10⁵ cells/wellで播種し、2日間培養し実験に供した。各wellをMEM (minimum essential medium) 500 μ Lで洗浄した後、assay medium (MEM containing 1mmol/L IBMX, 1%BSA) 450 μ Lを加え、37℃で10分間インキュベーションした。その後、PGE₂単独、またはこれと試験化合物を共に含む溶液50 μ Lを添加し、反応を開始し、37℃で10分間反応した後、氷冷トリクロロ酢酸 (10% w/v) 500 μ Lを添加して反応を停止させた。この反応液を1回凍結 (-80℃) 融解を行なった後、スクレイパーで細胞をはがし13,000 rpmで3分間遠心分離して得られる上清を用いて、cAMP assay kitにてcAMP濃度を測定した。すなわち、この上清125 μ Lに [¹²⁵I] cAMP assay kit (Amersham社製) のバッファー (buffer) を加え500 μ Lとし、これを0.5mol/L トリーノオクチルアミン (tri-n-octylamine) のクロロホルム溶液1mLと混和し、クロロホルム層中のトリクロロ酢酸を除去したのち、水層をサンプルとして [¹²⁵I] cAMP assay kitに記載されている方法に順じ、サンプル中のcAMP量を定量した。

【0117】

なお、本発明化合物のアゴニスト作用 (EC₅₀値) は、PGE₂単独での最大効果を100%としたときの50%のcAMP産生作用を算出し、EC₅₀値とした。

(iii) TNF- α 産生抑制作用

SD系雄性ラットを用いて、LPS (10 μ g/2ml/kg) を尾静脈内投与し、投与90分後に腹部大静脈から、ヘパリン加採血し、血漿を調製した。ELISAキット (Rat TNF- α Immunoassay kit、Biosource社) を用いて、血漿中のTNF- α 量を測定した。本発明化合物は等モルの0.02mol/L水酸化ナトリウム溶液に溶解したのち、蒸留水にて希釈し、LPS投与30分前に経口投与した。対照群 (LPS処置、化合物無投与) における血漿中のTNF- α 濃度

を100%とした時、TNF- α の産生を50%抑制する濃度を有効濃度 (IC₅₀) とした。

(iv) 慢性関節リュウマチ抑制作用

(1) ラットコラーゲン惹起関節炎

Ostermanらの方法 (Inflamm. Res. 44, 258-263) に準じておこなった。雌性D A/Slc系ラットをもちいて、惹起剤 (牛由来タイプIIコラーゲンの0.3%溶液に等量の生理食塩水と2倍量のアジュバンド不完全フロイントを加えてエマルジョンにしたもの) を背部皮内に0.1m l ずつ、4ヶ所に投与し、その1週間後に同惹起剤を再度、尾根部に皮内投与することで関節炎を惹起した。27日目に紅斑と腫脹の強さに応じて、四肢各々に評点を付け30点満点で評価した。本発明化合物は等モルの0.02m o l / L 水酸化ナトリウム溶液に溶解した後、蒸留水にて希釈したものを惹起剤の1回目投与翌日から1日3回経口投与した。

【0118】

(2) マウスカクテル抗体惹起関節炎

雄性DBA/1JNCrj系マウスにタイプIIコラーゲンに対する抗体のカクテルを2 m g / 0.5m L / mouseの用量で静脈内投与した。さらに、3日後にリポポリサッカライド (Lipopolysaccharide) を25 μ g / 0.1m L / mouseの用量で腹腔内投与し、関節炎を惹起した。10日目に紅斑と腫脹の強さに応じて、四肢各々に4点満点で評点を付け評価した。本発明化合物は等モルの0.02m o l / L 水酸化ナトリウム溶液に溶解した後、蒸留水にて希釈したものをリポポリサッカライド (Lipopolysaccharide) 投与30分前から1日3回経口投与した。

(v) 骨形成促進作用 1

11週齢のSD系雌性ラット (平均271 g) を一群5匹で用いた。ペントバルビタール麻酔下、ラットの側腹部を切開し、卵巣を摘出し、縫合した。シャム群には、切開・縫合のみを行ない、卵巣摘出は行なわなかった。

【0119】

摘出手術後、6日目より、本発明化合物 (等モルの0.02m o l / L 水酸化ナトリウム溶液に溶解したのち、蒸留水にて希釈しすることで調整) を1日3回、2ヶ月間経口投与した。コントロール群およびシャム群には、生理食塩水を投与し

た。試験終了後、各動物群を、屠殺し、剖検した。左大腿骨の海面骨領域の骨密度を末梢骨骨密度測定装置 (XCT-960A、ノーランド/ストラテック社) を用いて測定した。

(vi) 骨形成促進作用 2

6ヶ月齢前後のビーグル/CSK系イヌを用いることで骨形成促進作用を検討することができる。

【0120】

本発明化合物を生理食塩水に溶解し、4週間にわたり経口投与をおこない、対照群には、等量の生理食塩水を投与した。投薬終了後、各群動物を屠殺し、剖検し、骨面積と骨密度を測定した。

(1) 骨面積の測定

摘出した大腿骨を10%緩衝ホルマリン液にて固定後、滑車溝より25mm中央よりで骨軸に垂直に巾10mmで輪切りし、骨端部に近い面を一定距離でカメラで撮影し、コンピュータに取り込み、骨面積を画像解析により測定した。

(2) 骨密度の測定

(1) で用いた1cm巾のサンプルを側面から、X線撮影した後、コンピュータに取り込み一定巾のエリアにおける単位面積あたりの放射線量を測定し、骨密度を求めた (マイクロフォーカスX線拡大撮影システム μ FX-1000 (フジフィルム))。

(vii) 骨折治癒促進作用 1

Markelらの方法 (J. Bone and Joint Surgery 73A, 914-923, 1991) に準じて行なうことができる。6ヶ月齢前後のビーグル/CSK系イヌを用い、麻酔下にて大腿部の脛骨を骨折させ、3ヶ月間定期的にX線撮影をおこない、治癒の進行を評価することで骨折治癒促進作用を容易に判定できる。本発明化合物は毎日経口にて投与した。対照群には蒸留水を投与する。治癒促進作用が認められた時点で脛骨を摘出し、骨密度や骨強度を測定することでさらに定量的に評価した。

(viii) 胃潰瘍抑制作用

SD系ラットをもちいて、インドメタシンを20mg/kgで経口投与することで胃潰瘍惹起した。6時間後に胃を摘出し、粘膜潰瘍の面積を測定した。本発明

化合物はインドメタシン投与の30分前に経口投与した。

(ix) 骨折治癒促進作用 2

R. Sakai (Bone, 25, 191-196 (1999))、H. Kawaguchi (Endocrinology, 135, 774-781 (1994)) および T. Hoshino (J Biomed Mater Res, 51, 229-306 (2000)) らの方法に準じ、8週齢の雄性 I G S 系ラットをもちいて骨折モデルを作成した。ペントバルビタール・N a 麻酔したラットの左後足の毛を刈り、ピクシリン S 5 0 0 (5 0 0 m g 力価) (明治製菓 (株)) を 1 0 m g 力価 / 1 0 0 μ L 蒸留水 / body の用量で筋肉内投与した後、腓骨部位の皮膚 (膝関節裏からアキレス腱まで) を切開し、筋肉組織を剥離し、腓骨を露出させた。鋭利なハサミを用いて腓骨中央部付近を切断し、骨折部位を作製後、骨の位置を骨折前の状態に修正した。術創部を閉じ、縫合した後、ヨードチンキ / 消毒用エタノールを用いて術創部を消毒した。骨折作成後、術創部を閉じる前に一度だけ製剤例 3 (1) で製造したマイクロスフェアの 0.2% Tween 8 0 を含む生理食塩水懸濁液 (活性薬物量として 0.3 m g / k g 含有、約 6 0 μ L) を添加した。また、比較対照として、化合物 (1) を、あらかじめ頸動脈に留置したカテーテルより、1 日 2 回 2 時間持続注入した。これを実験終了日までおこなった。実験開始から 2 1 日目にラットを C O ₂ ガスで安楽死させた後、両後足の筋肉等の結合組織を取り除き、両側の腓骨を採取した。採取した腓骨は軟 X 線撮像をおこない、骨折線の有無や仮骨形成等の骨折治癒の進展を評価するとともに、骨折部位周辺の骨密度測定、および、骨強度測定をおこなった。

(1) 小焦点 X 線拡大撮影システムを用いた仮骨領域の骨密度測定

採取した腓骨の骨折部位の仮骨領域骨密度を C. Matsumoto (Calcif Tissue Int, 55, 324-329 (1994))、山崎 薫 (日本臨床, 56, 1464-1468 (1998))、中川 恵一 (先端医療, 4(6), (1996)) らの報告を参考に測定した。小焦点 X 線拡大撮影システム (μ フォーカス X 線拡大撮像システム (FUJIFILM) / イメージングプレート (BAS-IP MS 2025; FUJIFILM)) を用いて管電圧 4 0 k V、管電流 1 0 0 μ A、照射時間 5 秒の X 線出射条件で 4 倍拡大撮像を行なった。撮像に際しては、骨密度測定用の検量線を作成するためのマウス用骨塩定量ファントム ((株) 京都科学) を併置した。次に撮像をバイオイメージングアナライザー BAS-1800

(FUJIFILM) / イメージリーダー (Image Reader; FUJIFILM) で読みとった後、イメージゲージ (Image Gauge; ver. 3.1.12, FUJIFILM) を用いて画像処理を行った。仮骨領域として骨折線 (面) を基準として遠位 (踵) 方向および近位 (膝) 方向に各 3 mm の関心領域 (Region of interest: 以下 ROI と略記する) を設定し、骨塩定量ファントムより得られた検量線から各 ROI の骨密度を算出した。骨折側の仮骨領域の骨密度は、以下の数式により算出し、平均値 ± 標準誤差 (mg / cm^2) で表記した。

【0121】

$$\text{仮骨領域骨密度} = \{ (\text{「近位部仮骨領域骨密度」} \times A) + (\text{「遠位部仮骨領域骨密度」} \times B) \} / (A + B)$$

A は近位部仮骨領域 ROI 面積を表わし、

B は遠位部仮骨領域 ROI 面積を表わす。

(2) 3 点折り曲げ試験による骨強度測定

T. Hoshino (J Biomed Mater Res, 51, 229-306 (2000)) らの報告に準じて、3 点折り曲げ試験を行なった。インストロン万能材料試験機 5544 型 (インストロンジャパン) / Merlin (インストロンジャパン; version 22043) を用いて折り曲げ速度 $2.5 \text{ mm} / \text{sec}$ 、サンプルホルダー幅 10 mm の条件で破壊強度およびエネルギー吸収を測定した。骨強度データは、各個体それぞれについて、非骨折側に対する骨折側の相対的な骨強度として算出し、平均値 ± 標準誤差 (% of intact) で表記した。

(x) 潰瘍性大腸炎抑制作用

雄性 C57BL/6 系マウスに 7% デキストラン硫酸ナトリウム (以下、DSS と略記する) 水溶液を自由に飲水させた。飲水開始から 1 日置きに、体重およびクリニカルスコアを測定した。クリニカルスコアは下痢スコア (正常: 0, 軟便: 2, 下痢: 4) および血便スコア (正常: 0, 出血: 2, 大出血: 4) の合計で算出した。DSS 水溶液飲水 10 日にエーテル麻酔下、後大静脈よりヘパリン加採血し、血球カウンターを用いてヘマトクリット値を測定した。DSS 水溶液飲水 0 日から 10 日まで反発明化合物を 10, 30, 100 および $300 \mu\text{g} / 10 \text{ mL} / \text{kg}$ の用量で 1 日 2 回反復経口投与した。

【0122】

【医薬品への適用】

一般式 (I) で示される本発明化合物は PGE 受容体サブタイプ EP₄ に対し、特異的かつ強力に作用するため、免疫疾患（筋萎縮性側索硬化症（ALS）、多発性硬化症、シェーグレン症候群、慢性関節リウマチ、全身性エリトマトーデス等の自己免疫疾患、臓器移植後の拒絶反応など）、喘息、神経細胞死、関節炎、肺傷害、肺線維症、肺気腫、気管支炎、慢性閉塞性呼吸器疾患、肝傷害、急性肝炎、腎炎（急性腎炎、慢性腎炎）、腎不全、高血圧、心筋虚血、全身性炎症反応症候群、敗血症、血球貪食症候群、マクロファージ活性化症候群、スチル（Still）病、川崎病、熱傷、全身性肉芽腫、潰瘍性大腸炎、クローン病、透析時の高サイトカイン血症、多臓器不全、ショック等の疾患の予防および／または治療に有用であると考えられている。また、EP₄ 受容体は粘膜保護作用にも関係しており、胃潰瘍、十二指腸潰瘍などの消化管潰瘍や口内炎の予防および／または治療に有用であると考えられる。また、EP₄ 受容体は発毛および育毛作用にも関係しており、禿頭症、脱毛症等の予防および／または治療にも有用であると考えられる。また、EP₄ 受容体は子宮頸管の熟化にも関与しているため、子宮頸管熟化（促進）剤としても有用であると考えられる。

【0123】

さらに、EP₄ 受容体に結合する化合物は、骨形成促進作用も有していることから、骨量低下疾患、例えば、

- 1) 原発性骨粗鬆症（例えば、加齢に伴う原発性骨粗鬆症、閉経に伴う原発性骨粗鬆症、卵巣摘出術に伴う原発性骨粗鬆症等）、
- 2) 二次性骨粗鬆症（例えば、グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症、甲状腺機能亢進性骨粗鬆症、固定誘発性骨粗鬆症、ヘパリン誘発性骨粗鬆症、免疫抑制誘発性骨粗鬆症、腎不全による骨粗鬆症、炎症性骨粗鬆症、クッシング症候群に伴う骨粗鬆症、リウマチ性骨粗鬆症等）、
- 3) 癌骨転移、高カルシウム血症、ページェット病、骨欠損（歯槽骨欠損、下顎骨欠損、小児期突発性骨欠損等）、骨壊死等の骨疾患の予防および／または治療に有用であるばかりでなく、骨の手術後の骨形成（例えば、骨折後の骨形成、骨

移植後の骨形成、人工関節術後の骨形成、脊椎固定術後の骨形成、その他骨再建術後の骨形成等)の促進・治癒促進剤、また骨移植代替療法として有用であると考えられる。

【0124】

また、EP₄は生理的睡眠の誘発や血小板凝集抑制作用を有し、EP₄受容体に結合する化合物は睡眠障害や血栓症にも有用であると考えられる。

【0125】

EP₄に選択的に結合する化合物は、EP₁によると考えられる発痛、EP₃によると考えられる子宮収縮作用等がないため、これらへの影響がない薬剤であると考えられる。

【0126】

また、一般式(I)で示される化合物の中には、EP₄受容体に結合し、かつ、EP₂受容体にも結合する化合物も含まれている。EP₂受容体に結合する化合物は、免疫疾患(筋萎縮性側索硬化症(ALS)、多発性硬化症、シェーグレン症候群、慢性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス等の自己免疫疾患、臓器移植後の拒絶反応など)、喘息、神経細胞死、早産、流産、緑内障などの網膜神経障害、勃起不全、関節炎、肺傷害、肺線維症、肺気腫、気管支炎、慢性閉塞性呼吸器疾患、肝傷害、急性肝炎、ショック、腎炎、腎不全、循環器系疾患(高血圧、心筋虚血、慢性動脈閉塞症、振動病等)、全身性炎症反応症候群、敗血症、血球貪食症候群、マクロファージ活性化症候群、スチル(Still)病、川崎病、熱傷、全身性肉芽腫、潰瘍性大腸炎、クローン病、透析時の高サイトカイン血症、多臓器不全、骨疾患(骨折、再骨折、難治性骨折、骨癒合不全、偽関節、骨軟化症、骨ペーজেット症、硬直性脊椎炎、癌骨転移、変形性関節症およびそれらの類似疾患における骨・軟骨の破壊等)等の予防および/または治療に有用であると考えられている。さらに、骨の手術後の骨形成(例えば、骨折後の骨形成、骨移植後の骨形成、人工関節術後の骨形成、脊椎固定術後の骨形成、多発性骨髄腫、肺癌、乳癌等の外科手術後の骨形成、その他骨再建術後の骨形成等)の促進・治癒促進剤、骨移植代替療法、また、歯周疾患等における歯周組織の再生促進剤等として有用であると考えられる。

【0127】

EP₄ および EP₂ 両受容体に結合する化合物では両受容体に関連する疾患においての相加または相乗効果が期待できる。

【0128】

一般式 (I) で示される化合物またはそれらの薬理学的に許容される塩は、

- 1) その化合物の予防および／または治療効果の補完および／または増強、
 - 2) その化合物の動態・吸収改善、投与量の低減、
および／または
 - 3) その化合物の副作用の軽減
- のために他の薬剤と組み合わせて、併用剤として投与してもよい。

【0129】

一般式 (I) で示される化合物と他の薬剤の併用剤は、1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤にして投与する形態をとってもよい。この別々の製剤にして投与する場合には、同時投与および時間差による投与が含まれる。また、時間差による投与は、一般式 (I) で示される化合物を先に投与し、他の薬剤を後に投与してもよいし、他の薬剤を先に投与し、一般式 (I) で示される化合物を後に投与してもかまわず、それぞれの投与方法は同じでも異なってもよい。

【0130】

上記併用剤により、予防および／または治療効果を奏する疾患は特に限定されず、一般式 (I) で示される化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する疾患であればよい。

【0131】

例えば、一般式 (I) で示される化合物の骨疾患に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、ホスホジエステラーゼ 4 阻害剤、ビスホスホネート製剤、ビタミン D 製剤、カルシウム補助剤、エストロゲン製剤、カルシトニン製剤、イソフラボン系製剤、タンパク同化ステロイド剤、ビタミン K 製剤、カテプシン K 阻害剤、プロスタグランジン類、スタチン、副甲状腺ホルモン、成長因子等が挙げられる。

【0132】

例えば、一般式 (I) で示される化合物の慢性閉塞性肺疾患および／または喘息に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、ホスホジエステラーゼ 4 阻害剤、ステロイド剤、 β_2 アドレナリン受容体刺激薬、ロイコトリエン受容体拮抗剤、トロンボキサン合成酵素阻害剤、トロンボキサン A₂ 受容体拮抗剤、メディエーター遊離抑制薬、抗ヒスタミン剤、キサンチン誘導体、抗コリン剤、サイトカイン阻害薬、プロスタグランジン類、フォルスコリン製剤、エラスターゼ阻害剤、メタロプロテアーゼ阻害剤、去痰薬、抗生物質等が挙げられる。

【0133】

例えば、一般式 (I) で示される化合物の関節炎または慢性関節リウマチに対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、メタロプロテアーゼ阻害剤、免疫抑制剤、非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID)、ステロイド剤、ホスホジエステラーゼ 4 阻害剤等が挙げられる。

【0134】

例えば、一般式 (I) で示される化合物の勃起不全に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、ホスホジエステラーゼ 5 阻害剤等が挙げられる。

【0135】

例えば、一般式 (I) で示される化合物のショックに対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、エラスターゼ阻害剤等が挙げられる。

【0136】

例えば、一般式 (I) で示される化合物の大腸炎に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、一酸化窒素合成酵素阻害剤、ポリ (ADP-リボース) ポリメラーゼ阻害剤、ホスホジエステラーゼ 4 阻害剤、エラスターゼ阻害剤、インターロイキン 8 拮抗剤等が挙げられる。

【0137】

例えば、一般式 (I) で示される化合物の急性腎炎および慢性腎炎に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、ステロイド剤、ホスホジエステラーゼ 4 阻害剤、非ステロイド系抗炎症薬、トロンボキサン A₂ 受容体拮抗剤、ロイコトリエン受容体拮抗剤、アンギオテンシン II 拮抗剤、アンギオテンシン変換酵素阻害剤、利尿剤等が挙げられる。

【0138】

例えば、一般式 (I) で示される化合物の高血圧に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、カルシウム拮抗薬、アンギオテンシン II 拮抗剤、アンギオテンシン変換酵素阻害剤、ホスホジエステラーゼ 4 阻害剤、利尿剤等が挙げられる。

【0139】

ホスホジエステラーゼ 4 阻害剤としては、例えば、ロリプラム、シロミラスト (商品名アリフロ)、Bay19-8004、NIK-616、シロミラスト (BY-217)、シパムフィリン (BRL-61063)、アチゾラム (CP-80633)、SCH-351591、YM-976、V-112 94A、PD-168787、D-4396、IC-485等が挙げられる。

【0140】

ホスホジエステラーゼ 5 阻害剤としては、例えば、シルデナフィル等が挙げられる。

【0141】

ビスホスホネート製剤としては、例えば、アレンドロネートナトリウム、クロドロネート二ナトリウム、パミドロネート二ナトリウム、エチドロネート二ナトリウム、イバンドロネート、インカドロネート二ナトリウム、ミノドロネート、オルパドロネート、リセドロネートナトリウム、チルドロネート、ゾレドロネート等が挙げられる。

【0142】

カルシトニン製剤としては、例えば、カルシトニン、エルカトニン等が挙げられる。

【0143】

プロスタグランジン類（以下、PGと略記する。）としては、PG受容体アゴニスト、PG受容体アンタゴニスト等が挙げられる。

【0144】

PG受容体としては、PGE受容体（EP₁、EP₂、EP₃、EP₄）、PGD受容体（DP）、PGF受容体（FP）、PGI受容体（IP）等が挙げられる。

【0145】

ステロイド剤としては、例えば、外用薬としては、プロピオン酸クロベタゾール、酢酸ジフロラゾン、フルオシノニド、フランカルボン酸モメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、酪酸プロピオン酸ベタメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、ジフルプレドナート、プデソニド、吉草酸ジフルコルトロン、アムシノニド、ハルシノニド、デキサメタゾン、プロピオン酸デキサメタゾン、吉草酸デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン、プロピオン酸デプロドン、吉草酸酢酸プレドニゾロン、フルオシノロンアセトニド、プロピオン酸ベクロメタゾン、トリウムシノロンアセトニド、ピバル酸フルメタゾン、プロピオン酸アルクロメタゾン、酪酸クロベタゾン、プレドニゾロン、プロピオン酸ベクロメタゾン、フルドロキシコルチド等が挙げられる。

【0146】

内服薬、注射剤としては、酢酸コルチゾン、ヒドロコルチゾン、リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、酢酸フルドロコルチゾン、プレドニゾロン、酢酸プレドニゾロン、コハク酸プレドニゾロンナトリウム、ブチル酢酸プレドニゾロン、リン酸プレドニゾロンナトリウム、酢酸ハロプレドン、メチルプレドニゾロン、酢酸メチルプレドニゾロン、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、トリウムシノロン、酢酸トリウムシノロン、トリウムシノロンアセトニド、デキサメサゾン、酢酸デキサメタゾン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、パルミチン酸デキサメタゾン、酢酸パラメサゾン、ベタメタゾン等が挙げられる。

【0147】

吸入剤としては、プロピオン酸ベクロメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、ブデソニド、フルニソリド、トリアムシノロン、ST-126P、シクレソニド、デキサメタゾンパロミチオネート、モメタゾンフランカルボネート、プラステロンスルホネート、デフラザコート、メチルプレドニゾロンスレプタネート、メチルプレドニゾロンナトリウムスクシネート等が挙げられる。

【0148】

β_2 アドレナリン受容体刺激薬としては、例えば、臭化水素酸フェノテロール、硫酸サルブタモール、硫酸テルブタリン、フマル酸フォルモテロール、キシナホ酸サルメテロール、硫酸イソプロテレノール、硫酸オルシブレナリン、硫酸クロルブレナリン、エピネフリン、塩酸トリメトキノール、硫酸ヘキソブレナリンメシル、塩酸プロカテロール、塩酸ツロブテロール、ツロブテロール、塩酸ピルブテロール、塩酸クレンブテロール、塩酸マブテロール、塩酸リトドリン、バンブテロール、塩酸ドペキサミン、酒石酸メルアドリン、AR-C68397、レボサルブタモール、R, R-フォルモテロール、KUR-1246、KUL-7211、AR-C89855、S-1319等が挙げられる。

【0149】

ロイコトリエン受容体拮抗剤としては、例えば、プラシルカスト水和物、モンテルカスト、ザフィルルカスト、セラトロダスト、MCC-847、KCA-757、CS-615、YM-158、L-740515、CP-195494、LM-1484、RS-635、A-93178、S-36496、BIIL-284、ONO-4057等が挙げられる。

【0150】

トロンボキサン合成酵素阻害剤としては、例えば、塩酸オザグレル、イミトロダストナトリウム等が挙げられる。

【0151】

トロンボキサン A_2 受容体拮抗剤としては、例えば、セラトロダスト、ラマトロバン、ドミトロバンカルシウム水和物、KT-2-962等が挙げられる。

【0152】

メデイエーター遊離抑制薬としては、例えば、トラニラスト、クロモグリク酸

ナトリウム、アンレキサノクス、レピリナスト、イブジラスト、ダザノラスト、ペミロラストカリウム等が挙げられる。

【0153】

抗ヒスタミン剤としては、例えば、フマル酸ケトチフェン、メキタジン、塩酸アゼラスチン、オキサトミド、テルフェナジン、フマル酸エメダスチン、塩酸エピナスチン、アステミゾール、エバスチン、塩酸セチリジン、ベポタスチン、フェキソフェナジン、ロラタジン、デスロラタジン、塩酸オロパタジン、TAK-427、ZCR-2060、NIP-530、モメタゾンフロエート、ミゾラスチン、BP-294、アンドラスト、オーラノフィン、アクリバスチン等が挙げられる。

【0154】

キサンチン誘導体としては、例えば、アミノフィリン、テオフィリン、ドキシフィリン、シパムフィリン、ジプロフィリン等が挙げられる。

【0155】

抗コリン剤としては、例えば、臭化イプラトロピウム、臭化オキシトロピウム、臭化フルトロピウム、臭化シメトロピウム、テミベリン、臭化チオトロピウム、レバトロペート (UK-112166) 等が挙げられる。

【0156】

サイトカイン阻害薬としては、例えばトシル酸スプラタスト (商品名アイピーディ) 等が挙げられる。

【0157】

去痰薬としては、例えば、アンモニアウイキョウ精、炭酸水素ナトリウム、塩酸ブロムヘキシシン、カルボシステイン、塩酸アンプロキシソール、塩酸アンプロキゾール徐放剤、メチルシステイン塩酸塩、アセチルシステイン、塩酸L-エチルシステイン、チロキサポール等が挙げられる。

【0158】

成長因子としては、例えば、線維芽細胞成長因子 (FGF)、血管内皮成長因子 (VEGF)、肝細胞成長因子 (HGF)、インシュリン様成長因子等が挙げられる。

【0159】

非ステロイド系抗炎症薬としては、例えば、サザピリン、サリチル酸ナトリウム、アスピリン、アスピリン・ダイアルミネート配合、ジフルニサル、インドメタシン、スプロフェン、ウフェナマート、ジメチルイソプロピルアズレン、ブフェキサマク、フェルビナク、ジクロフェナク、トルメチンナトリウム、クリノリル、フェンブフェン、ナプメトン、プログルメタシン、インドメタシンファルネシル、アセメタシン、マレイン酸プログルメタシン、アンフェナクナトリウム、モフェゾラク、エトドラク、イブプロフェン、イブプロフェンピコノール、ナプロキセン、フルルビプロフェン、フルルビプロフェンアキセチル、ケトプロフェン、フェノプロフェンカルシウム、チアプロフェン、オキサプロジン、プラノプロフェン、ロキソプロフェンナトリウム、アルミノプロフェン、ザルトプロフェン、メフェナム酸、メフェナム酸アルミニウム、トルフェナム酸、フロクタフェニン、ケトフェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン、ピロキシカム、テノキシカム、アンピロキシカム、ナパゲルン軟膏、エピリゾール、塩酸チアラミド、塩酸チノリジン、エモルファゾン、スルピリン、ミグレニン、サリドン、セデスG、アミピローN、ソルボン、ピリン系感冒薬、アセトアミノフェン、フェナセチン、メシル酸ジメトチアジン、シメトリド配合剤、非ピリン系感冒薬等が挙げられる。

【0160】

利尿剤としては、例えば、マンニトール、フロセミド、アセタゾラミド、ジクロルフェナミド、メタゾラミド、トリクロルメチアジド、メフルシド、スピロノラクトン、アミノフィリン等が挙げられる。

【0161】

一般式 (I) で示される化合物と他の薬剤の重量比は特に限定されない。

【0162】

他の薬剤は、任意の2種以上を組み合わせ投与してもよい。

【0163】

また、一般式 (I) で示される化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する他の薬剤には、上記したメカニズムに基づいて、現在までに見出されているものだけでなく今後見出されるものも含まれる。

【0164】

一般式 (I) で示される本発明化合物、または一般式 (I) で示される化合物と他の薬剤の併用剤を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

【0165】

投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人当たり、一回につき、1 ng から 100 mg の範囲で一日一回から数回経口投与されるか、または成人一人当たり、一回につき、0.1 ng から 10 mg の範囲で一日一回から数回非経口投与されるか、または一日 1 時間から 24 時間の範囲で静脈内に持続投与される。

【0166】

もちろん前記したように、投与量は種々の条件により変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて投与の必要な場合もある。

【0167】

一般式 (I) で示される本発明化合物、または一般式 (I) で示される化合物と他の薬剤の併用剤を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服液剤および、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤、点眼剤、吸入剤等として用いられる。

【0168】

経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

【0169】

このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質はそのままか、または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（繊維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、安定剤、溶解補助剤

(グルタミン酸、アスパラギン酸等)等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤(白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等)で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

【0170】

経口投与のための内服用液剤は、薬剂的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤(精製水、エタノールまたはそれらの混液等)に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含有していてもよい。

【0171】

非経口投与のための外用剤の剤形には、例えば、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤、リニメント剤、噴霧剤、吸入剤、スプレー剤、点眼剤、および点鼻剤等が含まれる。これらはひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、公知の方法または通常使用されている処方により製造される。

【0172】

軟膏剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に研和、または溶融させて調製される。軟膏基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸または高級脂肪酸エステル(アジピン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、アジピン酸エステル、ミリスチン酸エステル、パルミチン酸エステル、ステアリン酸エステル、オレイン酸エステル等)、ロウ類(ミツロウ、鯨ロウ、セレシン等)、界面活性剤(ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸エステル等)、高級アルコール(セタノール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール等)、シリコン油(ジメチルポリシロキサン等)、炭化水素類(親水ワセリン、白色ワセリン、精製ラノリン、流動パラフィン等)、グリコール類(エチレングリコール、ジエチレングリコール、プロピレングリコー

ル、ポリエチレングリコール、マクロゴール等)、植物油(ヒマシ油、オリーブ油、ごま油、テレピン油等)、動物油(ミンク油、卵黄油、スクワラン、スクワレン等)、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保湿剤、保存剤、安定化剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

【0173】

ゲル剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させて調製される。ゲル基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、低級アルコール(エタノール、イソプロピルアルコール等)、ゲル化剤(カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース等)、中和剤(トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン等)、界面活性剤(モノステアリン酸ポリエチレングリコール等)、ガム類、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

【0174】

クリーム剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解または乳化させて調製される。クリーム基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸エステル、低級アルコール、炭化水素類、多価アルコール(プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール等)、高級アルコール(2-ヘキシルデカノール、セタノール等)、乳化剤(ポリオキシエチレンアルキルエーテル類、脂肪酸エステル類等)、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

【0175】

湿布剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させ、練合物とし支持体上に展延塗布して製造される。湿布基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる

。例えば、増粘剤（ポリアクリル酸、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム、デンプン、ゼラチン、メチルセルロース等）、湿潤剤（尿素、グリセリン、プロピレングリコール等）、充填剤（カオリン、酸化亜鉛、タルク、カルシウム、マグネシウム等）、水、溶解補助剤、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

【0176】

貼付剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させ、支持体上に展延塗布して製造される。貼付剤用基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高分子基剤、油脂、高級脂肪酸、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

【0177】

リニメント剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物を水、アルコール（エタノール、ポリエチレングリコール等）、高級脂肪酸、グリセリン、セッケン、乳化剤、懸濁化剤等から選ばれるもの単独または2種以上に溶解、懸濁または乳化させて調製される。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

【0178】

噴霧剤、吸入剤、およびスプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第2,868,691号および同第3,095,355号に詳しく記載されている。また、エアゾル剤としても構わない。

【0179】

非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として

、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート 80（登録商標）等）、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

【0180】

非経口投与のための点眼剤には、点眼液、懸濁型点眼液、乳濁型点眼液、用時溶解型点眼液および眼軟膏が含まれる。

【0181】

これらの点眼剤は公知の方法に準じて製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。点眼剤の溶剤としては、例えば、滅菌精製水、生理食塩水、その他の水性溶剤または注射用非水性用剤（例えば、植物油等）等およびそれらの組み合わせが用いられる。点眼剤は、等張化剤（塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、緩衝化剤（リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、界面活性化剤（ポリソルベート 80（商品名）、ステアリン酸ポリオキシシル 40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等）、安定化剤（クエン酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム等）、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）等などを必要に応じて適宜選択して含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか、無菌操作法によって製造される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の滅菌精製水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

【0182】

非経口投与のための吸入剤としては、エアロゾル剤、吸入用粉末剤、または吸入用液剤が含まれ、当該吸入用液剤は用時に水または他の適当な媒体に溶解または懸濁させて使用する形態であってもよい。

【0183】

これらの吸入剤は公知の方法に準じて製造される。

【0184】

例えば、吸入用液剤の場合には、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、着色剤、緩衝化剤（リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、等張化剤（塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、増粘剤（カリボキシビニルポリマー等）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。

【0185】

吸入用粉末剤の場合には、滑沢剤（ステアリン酸およびその塩等）、結合剤（デンプン、デキストリン等）、賦形剤（乳糖、セルロース等）、着色剤、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。

【0186】

吸入用液剤を投与する際には通常噴霧器（アトマイザー、ネブライザー）が使用され、吸入用粉末剤を投与する際には通常粉末薬剤用吸入投与器が使用される。

【0187】

非経口投与のためその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される直腸内投与のための坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

[局所への適用]

本発明の局所投与としては、疾患（特に、骨量低下疾患）の部位へEP₄アゴニストを局所的に供給できればよく、その投与方法に限定されない。例えば、筋肉内、皮下、臓器、関節部位などへの注射剤、埋め込み剤、顆粒剤、散剤等の固形製剤、軟膏剤等が挙げられる。

【0188】

本発明の持続性製剤としては、疾患（特に、骨量低下疾患）の部位で、EP₄アゴニストを持続的に供給できればよく、その製剤に限定されない。例えば、徐放性注射剤（例えば、マイクロカプセル製剤、マイクロスフェア製剤、ナノスフェア製剤等）、埋め込み製剤（例えば、フィルム製剤等）等が挙げられる。

【0189】

本発明のマイクロカプセル製剤、マイクロスフェア製剤、ナノスフェア製剤とは、活性成分として一般式（I）で示される化合物、または一般式（I）で示される化合物と他の薬剤との併用剤を含有し、生体内分解性重合物との微粒子状の医薬組成物である。

【0190】

本発明の生体内分解性重合物とは、脂肪酸エステル重合体またはその共重合体、ポリアクリル酸エステル類、ポリヒドロキシ酪酸類、ポリアルキレンオキサレート類、ポリオルソエステル、ポリカーボネートおよびポリアミノ酸類が挙げられ、これらは1種類またはそれ以上混合して使用することができる。脂肪酸エステル重合体またはその共重合体とは、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリクエン酸、ポリリンゴ酸および乳酸－グリコール酸共重合体が挙げられ、これらは1種類またはそれ以上混合して使用することができる。その他に、ポリ α -シアノアクリル酸エステル、ポリ β -ヒドロキシ酪酸、ポリトリメチレンオキサート、ポリオルソエステル、ポリオルソカーボネート、ポリエチレンカーボネート、ポリ γ -ベンジル-L-グルタミン酸およびポリ-L-アラニンの1種類またはそれ以上混合も使用することができる。好ましくは、ポリ乳酸、ポリグリコール酸または乳酸－グリコール酸共重合体であり、より好ましくは、乳酸－グリコール酸共重合体である。

【0191】

本発明に使用されるこれらの生体内分解性高分子重合物の平均分子量は約2,000ないし約800,000のものが好ましく、より好ましくは約5,000ないし約200,000である。例えば、ポリ乳酸において、その重量平均分子量は約5,000から約100,000のものが好ましい。さらに好ましくは約6,000から約50,000である。ポリ乳酸は、自体公知の製造方法に従って合成できる。乳酸－グリコール酸共重合物においては、その乳酸とグリコール酸との組成比は約100/0から約50/50（w/w）が好ましく、特に約90/10から50/50（w/w）が好ましい。乳酸－グリコール酸共重合物の重量平均分子量は約5,000から約100,000が好ましい。さらに好ましくは約10,000から80,000である。乳酸－グリコール酸共重合物は、自体

公知の製造方法に従って合成できる。

【0192】

本明細書中、重量平均分子量は、ゲルパーミエーションクロマトグラフィー（GPC）で測定したポリスチレン換算の分子量をいう。

【0193】

前記した生体内分解性高分子重合物は、本発明の目的が達成される限り、一般式（I）化合物の薬理活性の強さと、目的とする薬物放出によって変えることができ、例えば当該生理活性物質に対して約0.2ないし10,000倍（重量比）の量で用いられ、好ましくは約1ないし1,000倍（重量比）、さらに好ましくは約1ないし100倍（重量比）の量で用いるのがよい。

【0194】

本発明のマイクロスフェア、マイクロカプセル、ナノスフェアは、例えば水中乾燥法（例えば、o/w法、w/o/w法等）、相分離法、噴霧乾燥法、超臨界流体による造粒法あるいはこれらに準ずる方法などが挙げられる。

以下に、水中乾燥法（o/w法）と噴霧乾燥法について、具体的な製造方法を記述する。

（1）水中乾燥法（o/w法）本方法においては、まず生体内分解性重合物の有機溶媒溶液を作製する。本発明のマイクロスフェア、マイクロカプセル、ナノスフェアの製造の際に使用する有機溶媒は、沸点が120℃以下であることが好ましい。該有機溶媒としては、例えばハロゲン化炭化水素（例、ジクロロメタン、クロロホルム等）、脂肪族エステル（例、酢酸エチル等）、エーテル類、芳香族炭化水素、ケトン類（アセトン等）等が挙げられる。これらは2種以上適宜の割合で混合して用いてもよい。有機溶媒は、好ましくはジクロロメタン、アセトニトリルである。有機溶媒は、好ましくはジクロロメタンである。生体内分解性重合物の有機溶媒溶液中の濃度は、生体内分解性重合物の分子量、有機溶媒の種類などによって異なるが、一般的には約0.01～約80%（v/w）から選ばれる。好ましくは約0.1～約70%（v/w）、さらに好ましくは約1～約60%（v/w）である。

【0195】

このようにして得られた生体内分解性重合物の有機溶媒溶液中に、一般式 (I) 化合物、または一般式 (I) で示される化合物と他の薬剤の併用剤を、添加し溶解させる。この一般式 (I) で示される化合物、または一般式 (I) で示される化合物と他の薬剤との併用剤の添加量は、薬物の種類、骨形成における作用機作および効果の持続時間等により異なるが、生体内分解性高分子重合物の有機溶媒溶液中の濃度として、約0.001%～約90% (w/w)、好ましくは約0.01%～約80% (w/w)、さらに好ましくは約0.3～30% (w/w) である。

【0196】

次いで、このようにして調製された有機溶媒溶液をさらに水相中に加えて、攪拌機、乳化機などを用いて o/w エマルジョンを形成させる。この際の水相体積は一般的には油相体積の約1倍～約10,000倍から選ばれる。さらに好ましくは、約2倍～約5,000倍から選ばれる。特に好ましくは、約5倍～約2,000倍から選ばれる。前記外相の水相中に乳化剤を加えてもよい。乳化剤は、一般的に安定な o/w エマルジョンを形成できるものであれば何れでもよい。乳化剤としては、例えばアニオン性界面活性剤、非イオン性界面活性剤、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、カルボキシメチルセルロース、レシチン、ゼラチンなどが挙げられる。これらは適宜組み合わせて使用してもよい。外水相中の乳化剤の濃度は、好ましくは約0.001%～約20% (w/w) である。さらに好ましくは約0.01%～約10% (w/w)、特に好ましくは約0.05%～約5% (w/w) である。

【0197】

油相の溶媒の蒸発には、通常用いられる方法が採用される。該方法としては、攪拌機、あるいはマグネチックスターラー等で攪拌しながら常圧もしくは徐々に減圧して行なうか、ロータリーエバポレーターなどを用いて、真空度を調節しながら行なう。このようにして得られたマイクロスフェアは遠心分離法あるいはろ過して分取した後、マイクロスフェアの表面に付着している遊離の一般式 (I) で示される化合物、または一般式 (I) で示される化合物と他の薬剤の併用剤、乳化剤などを、例えば界面活性剤溶液またはアルコール等で数回繰り返し洗浄した後、再び、蒸留水または賦形剤 (マンニトール、ソルビトール、ラクトース等

）を含有した分散媒などに分散して凍結乾燥する。前記した o/w 法においては、一般式（I）で示される化合物、または一般式（I）で示される化合物と他の薬剤の併用剤を生体内分解性重合物の有機溶媒溶液中に分散させる方法、すなわち s/o/w 法によりマイクロスフェアを製造してもよい。

（2）噴霧乾燥法によりマイクロスフェアを製造する場合には、生体内分解性重合物と一般式（I）で示される化合物、または一般式（I）で示される化合物と他の薬剤の併用剤を溶解した有機溶媒またはエマルジョンを、ノズルを用いてスプレードライヤー装置（噴霧乾燥機）の乾燥室内へ噴霧し、きわめて短時間に微粒化液滴内の有機溶媒または水を揮発させマイクロスフェアを調製する。ノズルとしては、二液体ノズル型、圧力ノズル型、回転ディスク型等がある。このとき、所望により、o/w エマルジョンの噴霧と同時にマイクロスフェアの凝集防止を目的として、有機溶媒または凝集防止剤（マンニトール、ラクトース、ゼラチン等）の水溶液を別ノズルより噴霧することも有効である。このようにして得られたマイクロスフェアは、必要があれば加温し、減圧化でマイクロスフェア中の水分及び溶媒の除去をより完全に行なう。

【0198】

フィルム製剤とは、前記の生体内分解性重合物と一般式（I）で示される化合物、または一般式（I）で示される化合物と他の薬剤の併用剤を有機溶媒に溶解した後、蒸留乾固し、フィルム状としたものまたは生体内分解性重合物と一般式（I）で示される化合物、または一般式（I）で示される化合物と他の薬剤の併用剤を適当な溶剤に溶かした後、増粒剤（セルロース類、ポリカーボネート類等）を加えて、ゲル化したもの等がある。

【0199】

本発明のマイクロスフェア、マイクロカプセル、ナノスフェアは、例えばそのまま、あるいは球状、棒状、針状、ペレット状、フィルム状、クリーム状の医薬組成物を原料物質として種々の剤型に製剤化することもできる。

【0200】

また、この製剤を用いて、局所投与用の非経口剤（例、筋肉内、皮下、臓器、関節部位などへの注射剤、埋め込み剤、顆粒剤、散剤等の固形製剤、懸濁剤等の

液剤、軟膏剤等) などとして投与することもできる。例えば、マイクロスフェアを注射剤とするには、マイクロスフェアを分散剤、保存剤、等張化剤、緩衝剤、pH調整剤等と共に水性懸濁剤とすることにより実用的な注射用製剤が得られる。また、植物油あるいはこれにレシチンなどのリン脂質を混合したもの、あるいは中鎖脂肪酸トリグリセリド(例、ミグリオール812等)と共に分散して油性懸濁剤として実際に使用できる注射剤とする。

【0201】

マイクロスフェアの粒子径は、例えば懸濁注射剤として使用する場合にはその分散度、通針性を満足する範囲であればよく、例えば平均粒子径として約0.1～約300 μ mの範囲が挙げられる。好ましくは、約1～150 μ m、さらに好ましくは、約2～100 μ mの範囲の粒子径である。本発明の医薬組成物は、前記のように懸濁液であることが好ましい。本発明の医薬組成物は微粒子状であることが好ましい。なぜならば該医薬組成物は、通常の皮下あるいは筋肉内注射に使用される注射針を通して投与される方が、患者に対し過度の苦痛を与えることがないからである。本発明の医薬組成物は特に注射剤であることが好ましい。マイクロスフェアを無菌製剤にするには、製造全工程を無菌にする方法、ガンマ線で滅菌する方法、防腐剤を添加する方法等が挙げられるが、特に限定されない。

【0202】

本発明の医薬組成物は、一般式(I)で示される化合物、または一般式(I)で示される化合物と他の薬剤との併用剤の作用が徐放性を有し、生体内分解性重合物の種類、配合量などによりその徐放期間は異なるが、通常1週から3カ月の徐放期間を有するので、骨低下疾患等に用いることができる。これらの中で特に骨折患者の場合、患部を固定しギブスなどで覆うことが多いため、頻回投与を避け1回の投与で持続的に治癒促進することが望まれるため、本発明の医薬組成物は特に有効である。

【0203】

本発明の医薬組成物の投与量は、一般式(I)で示される化合物、または一般式(I)で示される化合物と他の薬剤との併用剤の種類と含量、剤型、薬物放出の持続時間、投与対象動物などにより異なるが、一般式(I)で示される化合物

、または一般式 (I) で示される化合物と他の薬剤との併用剤の有効量であればよい。例えばマイクロスフェアとして骨折部位に使用する場合、1 回当りの投与量として、成人 (体重 50 kg) 当たり、有効成分として約 0.001mg から 500mg。好ましくは約 0.01mg から 50mg を 1 週間ないし 3 カ月に 1 回投与すればよい。

【0204】

【参考例および実施例】

以下、参考例および実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0205】

クロマトグラフィーによる分離の箇所および TLC に示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。

【0206】

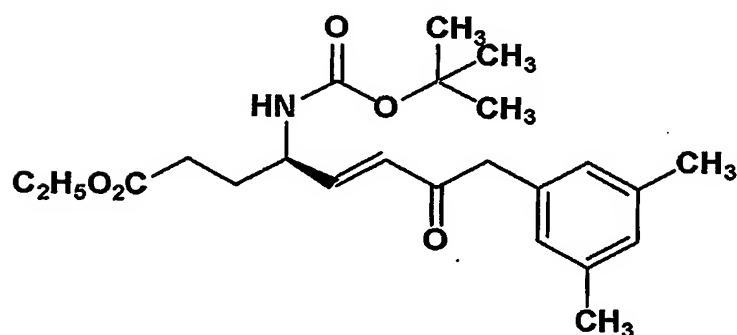
NMR の箇所に示されているカッコ内は測定に使用した溶媒を示し、特に断わらなければ、重クロロホルム (CDCl_3) を使用した。

参考例 1

(4R, 5E) - 4 - t-ブトキシカルボニルアミノ - 7 - オキソ - 8 - (3, 5 - ジメチルフェニル) オクト - 5 - エン酸・エチルエステル

【0207】

【化 26】



【0208】

ジメチル (2 - オキソ - 4 - (3, 5 - ジメチルフェニル) ブチル) ホスホネート (373mg) のテトラヒドロフラン (5mL) 溶液に、アルゴンガス雰囲気

気下、0℃で60%水素化ナトリウム(50mg)を加えた。混合物を60分間攪拌した後、エチル(4R)-4-(t-ブトキシカルボニルアミノ)-4-ホルミルブタノエート(298mg)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液を加えた。反応混合物を60分間攪拌した。反応溶液にメチルt-ブチルエーテルと水を加えた後、1N水酸化ナトリウム水溶液を加えた。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)によって精製し、以下の物性値を有する標題化合物(300mg)を得た。

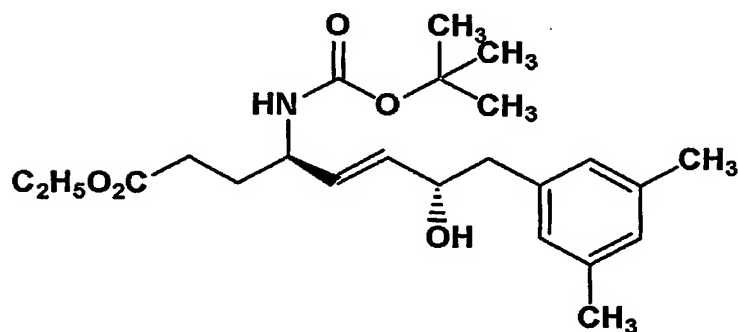
TLC: R_f 0.76 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1)。

参考例 2

(4R, 5E, 7S)-4-t-ブトキシカルボニルアミノ-7-ヒドロキシ-8-(3,5-ジメチルフェニル)オクト-5-エン酸・エチルエステル

【0209】

【化27】



【0210】

参考例1で製造した化合物(295mg)のテトラヒドロフラン(7.3mL)溶液に、アルゴンガス雰囲気下、0℃で1.0 mol/L (R)-2-メチル-CBS-オキサザボロリジンのトルエン溶液(0.22mL)を加えた後、1.0 mol/L水素化ホウ素・テトラヒドロフラン錯体のテトラヒドロフラン溶液(0.45mL)をゆっくり滴下した。45分間攪拌した後、更に1.0 mol/L (R)-2-メチル-CBS-オキサザボロリジンのトルエン溶液(0.22mL)と1.0 mol/L水素化ホウ素・テトラヒドロフラン錯体のテトラヒドロフラン溶液(0.45mL)をゆっくり滴下した。反応混合物を0℃で20分間攪拌した。反応混合

物に少量のメタノールと水を加え、室温まで昇温した。混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出物を希塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1→3：1）によって精製し、下記物性値を有する標題化合物（251mg）を得た。

TLC：Rf 0.59（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）；

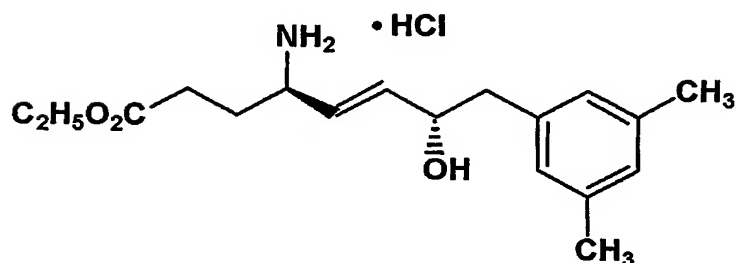
NMR： δ 6.87 (s, 1H), 6.82 (s, 2H), 5.72 (ddd, J = 15.6, 5.4, 0.9 Hz, 1H), 5.57 (ddd, J = 15.6, 6.0, 0.9 Hz, 1H), 4.50 (brs, 1H), 4.33 (brs, 1H), 4.17-4.09 (m, 3H), 2.79 (dd, J = 13.2, 4.8 Hz, 1H), 2.67 (dd, J = 13.2, 7.8 Hz, 1H), 2.32 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.30 (s, 6H), 1.90-1.63 (m, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

参考例 3

(4R, 5E, 7S) - 4-アミノ-7-ヒドロキシ-8-(3, 5-ジメチルフェニル) オクト-5-エン酸・塩酸塩

【0211】

【化28】



【0212】

参考例 2 で製造した化合物（243mg）のエタノール（1mL）溶液に、0℃で4Nの塩化水素ジオキサン溶液（0.5mL）をゆっくりと滴下した。反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮して、下記物性値を有する標題化合物（205mg）を得た。精製することなくそのまま次の反応に使用した。

TLC：Rf 0.29（クロロホルム：メタノール：酢酸＝9：1：0.1）；

NMR : δ 6.83 (s, 3H), 5.90 (ddd, $J = 15.6, 5.4, 0.9$ Hz, 1H), 5.54 (dd d, $J = 15.6, 8.4, 0.9$ Hz, 1H), 4.40-4.34 (m, 1H), 4.14 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.76-3.68 (m, 1H), 2.82-2.67 (m, 2H), 2.27 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.26 (s, 6H), 2.10-1.94 (m, 1H), 1.85-1.72 (m, 1H), 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)

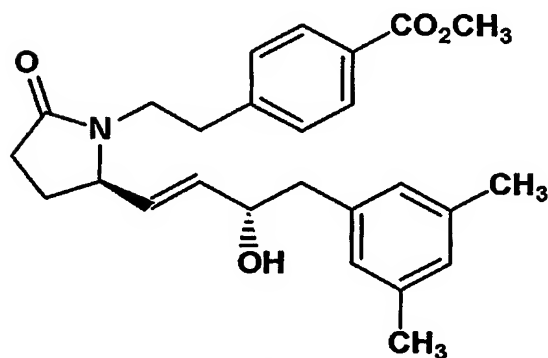
。

実施例 1

(15 α , 13 E) - 1, 6 - (1, 4 - インターフェニレン) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3, 5 - ジメチルフェニル) - 2, 3, 4, 5, 17, 18, 19, 20 - オクタノール - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸・メチルエステル

【0213】

【化29】



【0214】

参考例 3 で製造した化合物 (195 mg) の無水テトラヒドロフラン (2 mL) 溶液にアルゴンガス雰囲気下、メチル (4 - ホルミルメチル) ベンゾエート (122 mg) の無水テトラヒドロフラン (2 mL) 溶液を加えた。反応溶液を 1 時間攪拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (170 mg) を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 3 → 1 : 20) によって精製して、下記物性値を有する本発明化合物 (136 mg) を得た。

TLC : R_f 0.49 (酢酸エチル) ;

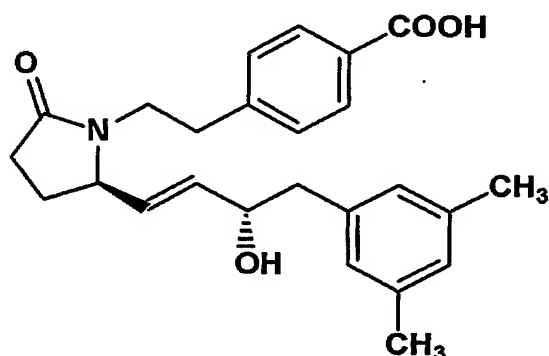
NMR : δ 7.96 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.82 (s, 2H), 5.62 (dd, $J = 15.6, 6.0$ Hz, 1H), 5.36 (dd, $J = 15.6, 8.4$ Hz, 1H), 4.34 (brs, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.77-3.69 (m, 2H), 3.07-2.98 (m, 1H), 2.93-2.70 (m 4H), 2.40-2.05 (m, 3H), 2.29 (s, 6H), 1.71-1.50 (m, 1H), 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H)。

実施例 2

(15 α , 13 E) - 1, 6 - (1, 4 - インターフェニレン) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3, 5 - ジメチルフェニル) - 2, 3, 4, 5, 17, 18, 19, 20 - オクタノール - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸

【0215】

【化30】



【0216】

実施例 1 で製造した化合物 (130 mg) をジメトキシエタン (4 mL) とメタノール (4 mL) 溶液に、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (4 mL) を加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物にメチル t - ブチルエーテルを加え、1 N 水酸化ナトリウム水溶液で抽出した。水層に 2 N 塩酸を加えて酸性にし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 100 : 1 → 20 : 1) によって精製し、下記物性値を有する本発明化合物 (125 mg) を得た。

TLC : R_f 0.31 (酢酸エチル) ;

NMR : δ 8.00 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.82 (s, 2H), 5.64 (dd, $J = 15.3, 6.0$ Hz, 1H), 5.38 (dd, $J = 15.3, 8.4$ Hz, 1H), 4.

.37 (q, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 3.82-3.70 (m, 3H), 3.62 (brs, 1H), 3.10-3.01 (m, 1H), 2.94-2.69 (m, 4H), 2.40-2.25 (m, 2H), 2.29 (s, 6H), 2.18-2.06 (m, 1H), 1.72-1.60 (m, 1H)。

実施例 2 (1) ~ 2 (27)

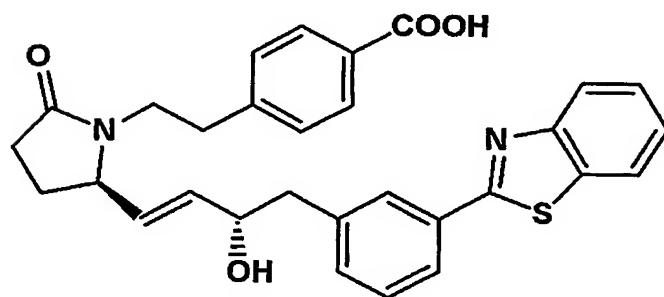
ジメチル (2-オキソ-4-(3, 5-ジメチルフェニル) ブチル) ホスホネートの代わりに相当するホスホネート誘導体を、メチル (4-ホルミルメチル) ベンゾエートの代わりに相当するアルデヒド誘導体を用いて、参考例 1 → 参考例 2 → 参考例 3 → 実施例 1 → 実施例 2 と同様の操作をし、以下の本発明化合物得た。

実施例 2 (1)

(15 α , 13 E) - 1, 6 - (1, 4-インターフェニレン) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-(ベンゾチアゾール-2-イル) フェニル) - 2, 3, 4, 5, 17, 18, 19, 20-オクタノール-8-アザプロスト-13-エン酸

【0217】

【化31】



【0218】

TLC: R_f 0.54 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;
NMR: δ 8.18-7.86 (m, 6H), 7.62-7.10 (m, 6H), 5.61 (dd, $J=15.3, 5.7\text{Hz}$, 1H), 5.32 (dd, $J=15.3, 7.5\text{Hz}$, 1H), 4.46-4.40 (m, 1H), 3.76-3.62 (m, 2H), 3.07-2.98 (m, 1H), 2.93 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 2.87-2.75 (m, 2H), 2.44-2.22 (m, 2H), 2.14-2.02 (m, 1H), 1.79 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 1.67-1.55 (m, 1H)。

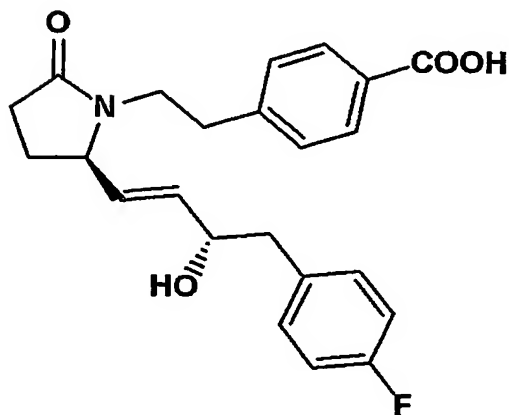
実施例 2 (2)

(15 α , 13 E) - 1, 6 - (1, 4-インターフェニレン) - 9-オキソ-

15-ヒドロキシ-16-(4-フルオロフェニル)-2,3,4,5,17,18,19,20-オクタノール-8-アザプロスト-13-エン酸

【0219】

【化32】



【0220】

TLC: R_f 0.21 (クロロホルム:メタノール=10:1);

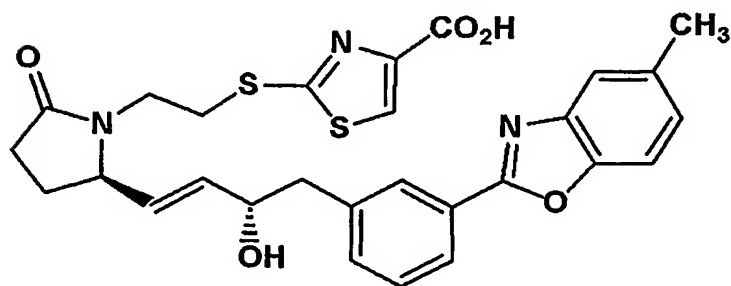
NMR: δ 1.64 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 2.34 (m, 2H), 2.83 (m, 4H), 2.98 (m, 1H), 3.75 (m, 2H), 4.34 (m, 1H), 5.35 (dd, J=15.5, 8.7Hz, 1H), 5.59 (m, J=15.5, 6.0Hz, 1H), 6.97 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 7.24 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.99 (d, J=8.5Hz, 2H)。

実施例2 (3)

(15 α , 13E)-9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-(5-メチルベンゾチアゾール-2-イル)フェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-1,2,3,4,17,18,19,20-オクタノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

【0221】

【化33】



【0222】

TLC: R_f 0.22 (クロロホルム: メタノール = 5:1) ;

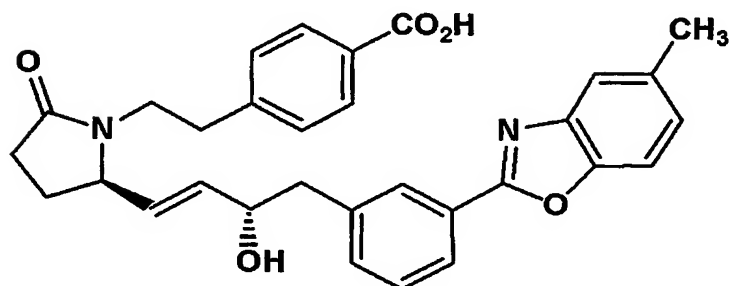
NMR: δ 8.47 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.04 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.52-7.36 (m, 3H), 7.21 (dd, J=8.4, 0.6Hz, 1H), 5.94 (dd, J=15.0, 4.5Hz, 1H), 5.81 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.55-3.24 (m, 4H), 3.00 (dd, J=14.7, 3.9Hz, 1H), 2.84 (dd, J=14.7, 9.0Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.46-2.18 (m, 3H), 1.81 (m, 1H)。

実施例 2 (4)

(15 α , 13E) - 1, 6 - (1, 4-インターフェニレン) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16 - (3 - (5-メチルベンゾオキサゾール-2-イル)フェニル) - 2, 3, 4, 5, 17, 18, 19, 20-オクタノール-8-アザプロスト-13-エン酸

【0223】

【化34】



【0224】

TLC: R_f 0.58 (クロロホルム: メタノール = 5:1) ;

NMR (DMSO-d₆): δ 8.05 (s, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.81 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.46 (d, J=4.8Hz, 2H), 7.25-7.18 (m, 3H), 5.65 (dd, J=15.0, 6.3Hz, 1H), 5.29 (dd, J=15.0, 8.4Hz, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 2.90-2.60 (m, 5H), 2.43 (s, 3H), 2.26-1.95 (m, 3H), 1.51 (m, 1H)。

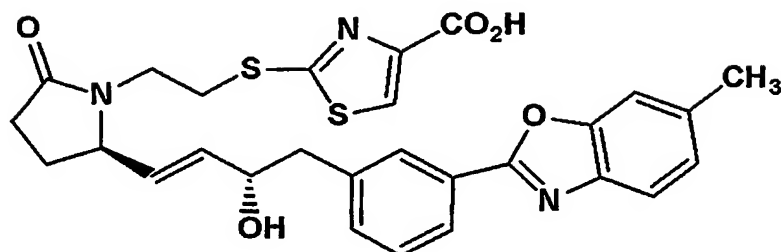
実施例 2 (5)

(15 α , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16 - (3 - (6-メチルベンゾオキサゾール-2-イル)フェニル) - 5 - (4-カルボキシチアゾール-2-イル) - 1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20-オクタノール-5-

チア-8-アザプロスト-13-エン

【0225】

【化35】



【0226】

TLC: Rf 0.35 (クロロホルム:メタノール:酢酸=9:1:0.1);

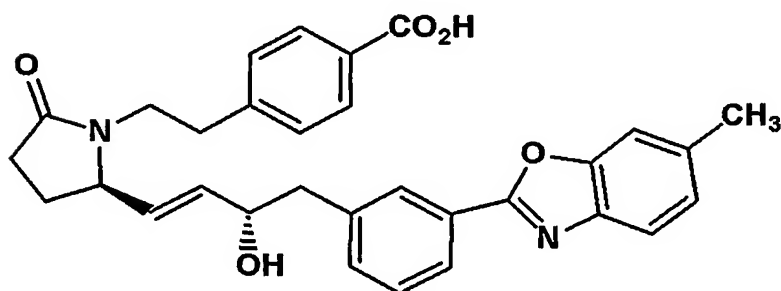
NMR: δ 1.75(m, 1H), 2.33(m, 7H), 2.90(m, 2H), 3.34(m, 3H), 3.60(m, 1H), 4.19(m, 1H), 4.49(m, 1H), 5.62(ddd, J=15.4, 8.8, 1.1Hz, 1H), 5.92(dd, J=15.4, 4.9Hz, 1H), 7.20(d, J=8.0Hz, 1H), 7.42(m, 3H), 7.66(d, J=8.2Hz, 1H), 8.05(m, 2H), 8.20(s, 1H)。

実施例 2 (6)

(15 α , 13E)-1,6-(1,4-インターフェニレン)-9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-(6-メチルベンゾオキサゾール-2-イル)フェニル)-2,3,4,5,17,18,19,20-オクタノル-8-アザプロスト-13-エン酸

【0227】

【化36】



【0228】

TLC: Rf 0.47(クロロホルム:メタノール:酢酸=9:1:0.1);

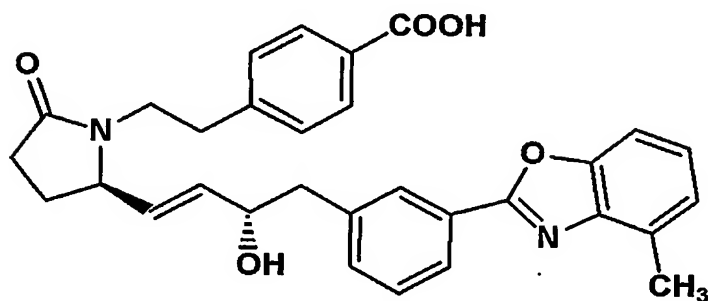
NMR: δ 1.62(m, 1H), 2.21(m, 3H), 2.52(s, 3H), 2.85(m, 5H), 3.70(m, 2H), 4.42(m, 1H), 5.35(ddd, J=15.4, 8.5, 0.8Hz, 1H), 5.62(dd, J=15.4, 6.0Hz, 1H), 7.20(m, 3H), 7

.42(m, 3H), 7.62(d, J=8.2Hz, 1H), 7.95(d, J=8.2Hz, 2H), 8.08(m, 2H)。実施例 2 (7)

(15 α , 13E) - 1, 6 - (1, 4 - インターフェニレン) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - (4 - メチルベンゾチアゾール - 2 - イル) フェニル) - 2, 3, 4, 5, 17, 18, 19, 20 - オクタノール - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸

【0229】

【化37】



【0230】

TLC: R_f 0.25 (クロロホルム: メタノール = 10:1);

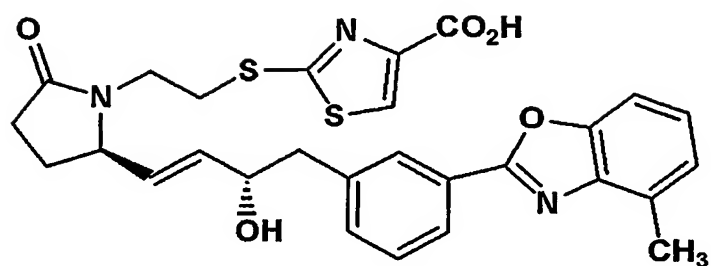
NMR: δ 1.65(m, 1H), 2.10(m, 1H), 2.30(m, 2H), 2.67(s, 3H), 2.77(m, 2H), 2.95(m, 3H), 3.69(m, 2H), 4.43(q, J=6.1Hz, 1H), 5.34(dd, J=15.3, 9.0Hz, 1H), 5.62(dd, J=15.3, 6.0Hz, 1H), 7.22(m, 4H), 7.41(m, 3H), 7.95(m, 2H), 8.11(m, 2H)。

実施例 2 (8)

(15 α , 13E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - (4 - メチルベンゾオキサゾール - 2 - イル) フェニル) - 5 - (4 - カルボキシチアゾール - 2 - イル) - 1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20 - オクタノール - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン

【0231】

【化38】



【0232】

TLC: Rf 0.41 (クロロホルム: メタノール = 5:1);

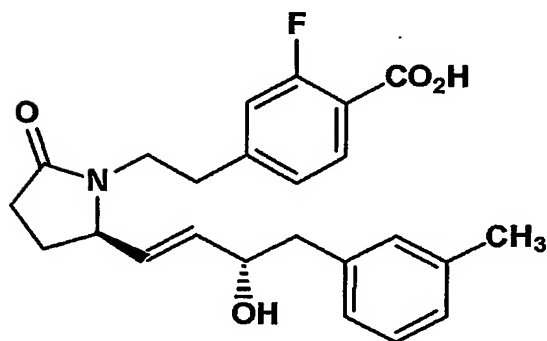
NMR: δ 1.74 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.37 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.91 (d, J=6.6Hz, 2H), 3.29 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 5.53 (dd, J=15.3, 9.0Hz, 1H), 5.88 (dd, J=15.3, 5.4Hz, 1H), 7.17 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.27 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.35 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.44 (m, 2H), 8.08 (m, 2H), 8.16 (s, 1H)。

実施例 2 (9)

(15 α , 13E) - 1, 6 - (2-フルオロ-1, 4-インターフェニレン) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16- (3-メチルフェニル) - 2, 3, 4, 5, 17, 18, 19, 20-オクタノール-8-アザプロスト-13-エン酸

【0233】

【化39】



【0234】

TLC: Rf 0.31 (クロロホルム: メタノール = 5:1);

NMR: δ 7.90 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.19 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.09-6.91 (m, 5H), 5.67 (dd, J=15.3, 6.0Hz, 1H), 5.40 (dd, J=15.3, 8.7Hz, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.90-2.73 (m, 4H), 2.44-2.25 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.14 (m, 1H), 1.6

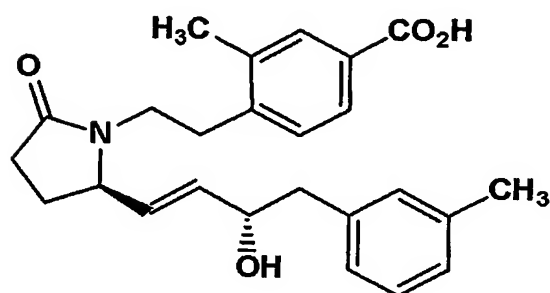
7(m, 1H)。

実施例 2 (10)

(15 α , 13 E) - 1, 6 - (3 - メチル - 1, 4 - インターフェニレン) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - メチルフェニル) - 2, 3, 4, 5, 17, 18, 19, 20 - オクタノール - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸

【0235】

【化40】



【0236】

TLC: R_f 0.57(クロロホルム:メタノール= 5:1);

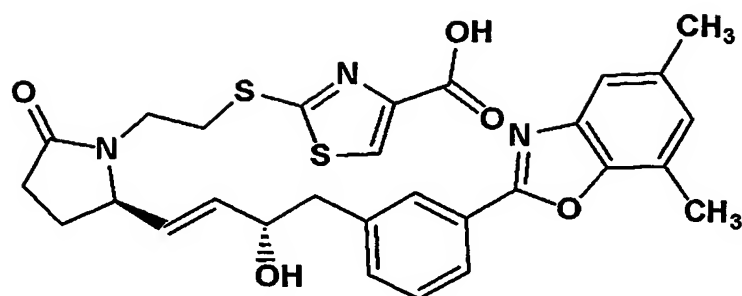
NMR: δ 7.88(s, 1H), 7.84(dd, J=7.5, 7.5Hz, 1H), 7.23-7.15(m, 2H), 7.07-6.97(m, 3H), 5.64(dd, J=15.6, 6.0Hz, 1H), 5.41(ddd, J=15.6, 9.0, 1.5Hz, 1H), 4.37(m, 1H), 3.81(m, 1H), 3.68(m, 1H), 3.06-2.71(m, 5H), 2.48-2.27(m, 2H), 2.38(s, 3H), 2.32(s, 3H), 2.15(m, 1H), 1.68(m, 1H)。

実施例 2 (11)

(15 α , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - (5, 7 - ジメチルベンゾオキサゾール - 2 - イル) フェニル) - 5 - (4 - カルボキシチアゾール - 2 - イル) - 1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20 - オクタノール - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン

【0237】

【化 4 1】



【0238】

TLC: R_f 0.40 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 50:10:1);

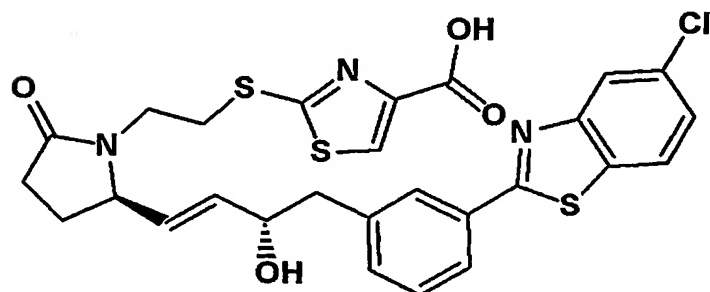
NMR: δ 1.81 (m, 1H), 2.39 (m, 11H), 2.83 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 3.39 (m, 4H), 4.15 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 5.81 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 7.42 (m, 3H), 8.06 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.48 (s, 1H)。

実施例 2 (12)

(15 α , 13E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - (5 - クロロベンゾチアゾール - 2 - イル) フェニル) - 5 - (4 - カルボキシチアゾール - 2 - イル) - 1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20 - オクタノール - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン

【0239】

【化 4 2】



【0240】

TLC: R_f 0.22 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 50:10:1);

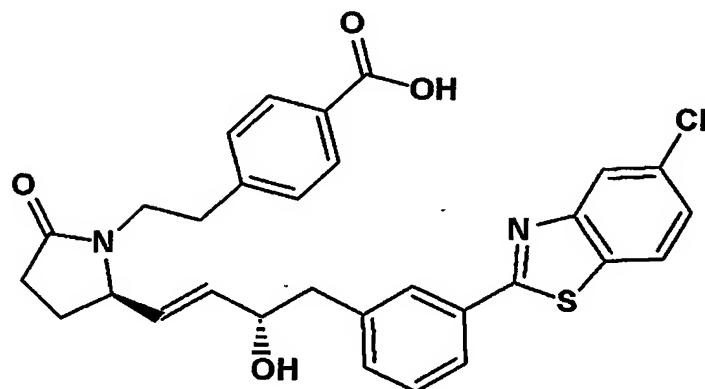
NMR (DMSO-d₆): δ 1.55 (m, 1H), 2.11 (m, 3H), 2.83 (m, 3H), 3.20 (m, 2H), 3.55 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 5.33 (dd, J=15.4, 8.8Hz, 1H), 5.72 (dd, J=15.4, 6.2Hz, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.90 (m, 2H), 8.15 (m, 2H), 8.31 (s, 1H)。

実施例 2 (13)

(15 α , 13E) - 1, 6 - (1, 4 - インターフェニレン) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - (5 - クロロベンゾチアゾール - 2 - イル) フェニル) - 2, 3, 4, 5, 17, 18, 19, 20 - オクタノール - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸

【0241】

【化43】



【0242】

TLC: R_f 0.59 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 50:10:1);

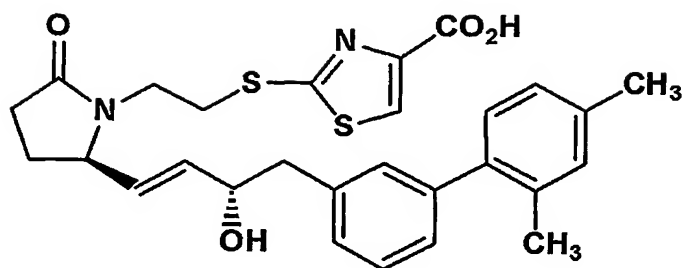
NMR (DMSO-d₆): δ 1.52 (m, 1H), 2.09 (m, 3H), 2.73 (m, 5H), 3.46 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 5.06 (m, 1H), 5.29 (dd, J=15.4, 8.9Hz, 1H), 5.66 (dd, J=15.4, 6.2Hz, 1H), 7.20 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.51 (dd, J=8.6, 2.0Hz, 1H), 7.81 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.92 (m, 2H), 8.11 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.18 (d, J=8.6Hz, 1H)。

実施例 2 (14)

(15 α) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - (2, 4 - ジメチルフェニル) フェニル) - 5 - (4 - カルボキシチアゾール - 2 - イル) - 1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20 - オクタノール - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン

【0243】

【化 4 4】



【0 2 4 4】

TLC: R_f 0.49 (クロロホルム: メタノール = 7:1);

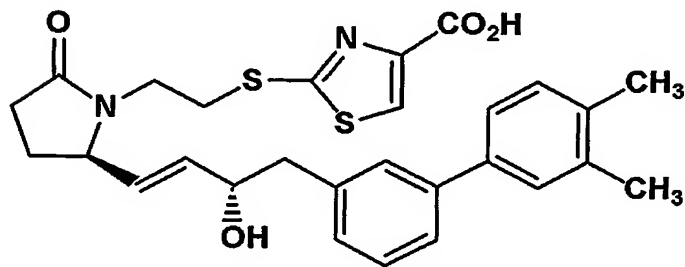
NMR: δ 1.74 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.33 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.88 (d, J=6.6Hz, 2H), 3.24 (m, 3H), 3.71 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 5.53 (m, J=15.3, 8.4Hz, 1H), 5.82 (m, J=15.3, 6.0Hz, 1H), 7.15 (m, 6H), 7.35 (t, J=8.0Hz, 1H), 8.07 (s, 1H)。

実施例 2 (15)

(15 α , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-(3,4-ジメチルフェニル)フェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-1,2,3,4,17,18,19,20-オクタノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

【0 2 4 5】

【化 4 5】



【0 2 4 6】

TLC: R_f 0.49 (クロロホルム: メタノール = 7:1);

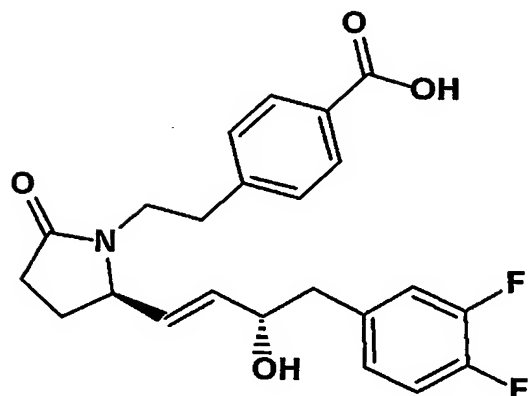
NMR: δ 1.70 (m, 1H), 2.30 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.33 (m, 3H), 2.91 (m, 2H), 3.13 (m, 1H), 3.24 (m, 2H), 3.68 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 5.50 (dd, J=15.3, 9.0Hz, 1H), 5.82 (dd, J=15.3, 6.0Hz, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.40 (m, 5H), 8.06 (s, 1H)。

実施例 2 (16)

(15 α , 13E) - 1, 6 - (1, 4 - インターフェニレン) - 9 - オキソ -
15 - ヒドロキシ - 16 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 2, 3, 4, 5,
17, 18, 19, 20 - オクタノル - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸

【0247】

【化46】



【0248】

TLC: R_f 0.33 (酢酸エチル: メタノール = 10:1);

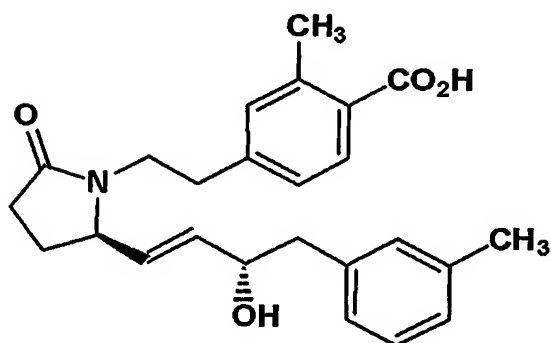
NMR (CD₃OD): δ 1.64 (m, 1H), 2.23 (m, 3H), 2.86 (m, 5H), 3.65 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 5.36 (dd, J=15.2, 8.6Hz, 1H), 5.64 (dd, J=15.2, 6.4Hz, 1H), 7.07 (m, 3H), 7.28 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.94 (d, J=8.4Hz, 2H)。

実施例 2 (17)

(15 α , 13E) - 1, 6 - (2 - メチル - 1, 4 - インターフェニレン) -
9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - メチルフェニル) - 2, 3, 4,
5, 17, 18, 19, 20 - オクタノル - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸

【0249】

【化47】



【0250】

TLC: Rf 0.60(クロロホルム:メタノール=5:1);

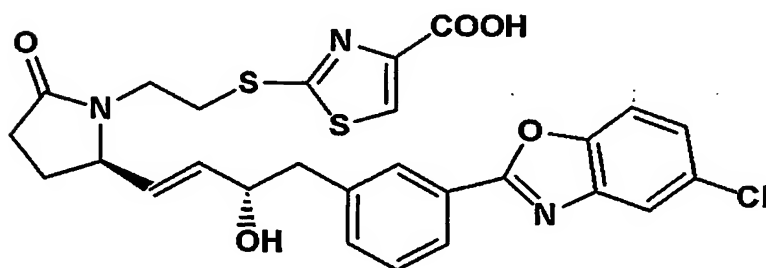
NMR: δ 7.97(d, J=7.8Hz, 1H), 7.19(t, J=7.2Hz, 1H), 7.10-6.98(m, 5H), 5.63(dd, J=15.3, 6.0Hz, 1H), 5.40(dd, J=15.3, 8.4Hz, 1H), 4.39(m, 1H), 3.82-3.68(m, 2H), 3.00(m, 1H), 2.90-2.69(m, 4H), 2.62(s, 3H), 2.45-2.26(m, 2H), 2.32(s, 3H), 2.12(m, 1H), 1.67(m, 1H)。

実施例 2 (18)

(15 α , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-(5-クロロベンゾオキサゾール-2-イル)フェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20-オクタノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

【0251】

【化48】



【0252】

TLC: Rf 0.28(クロロホルム:メタノール=6:1);

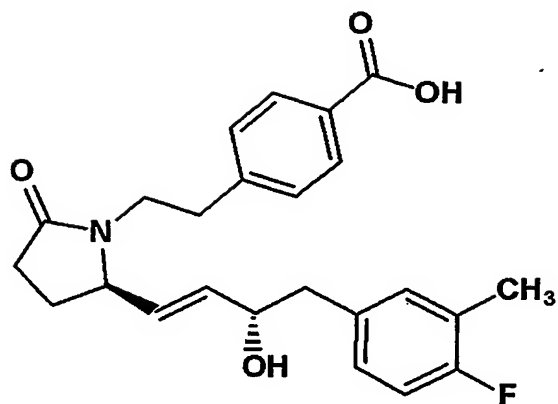
NMR: δ 1.78(m, 1H), 2.34(m, 3H), 2.87(dd, J=13.9, 8.6Hz, 1H), 2.99(dd, J=13.9, 4.5Hz, 1H), 3.29(m, 1H), 3.45(m, 3H), 4.15(m, 1H), 4.60(m, 1H), 5.75(dd, J=16.3, 8.8Hz, 1H), 5.93(dd, J=16.3, 4.2Hz, 1H), 7.44(m, 4H), 7.83(d, J=2.0Hz, 1H), 8.05(d, J=7.7Hz, 1H), 8.12(s, 1H), 8.38(s, 1H)。

実施例 2 (19)

(15 α , 13E) - 1, 6-(1, 4-インターフェニレン)-9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-メチル-4-フルオロフェニル)-2, 3, 4, 5, 17, 18, 19, 20-オクタノール-8-アザプロスト-13-エン酸

【0253】

【化 49】



【0254】

TLC: Rf 0.42 (クロロホルム: メタノール = 5:1);

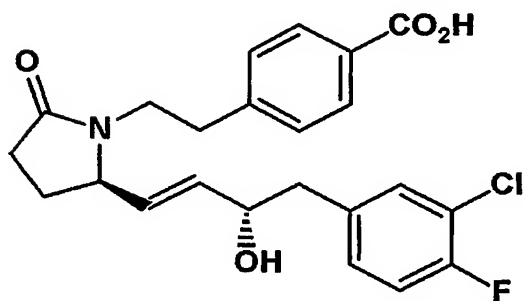
NMR: δ 1.65 (m, 1H), 2.24 (m, 7H), 2.88 (m, 5H), 3.77 (m, 2H), 4.33 (m, 1H), 5.38 (m, 1H), 5.62 (dd, J=15.5, 5.8 Hz, 1H), 6.96 (m, 3H), 7.26 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.01 (d, J=8.4 Hz, 2H)。

実施例 2 (20)

(15 α , 13E) - 1, 6 - (1, 4-インターフェニレン) - 9-オキソ-
15-ヒドロキシ-16 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 2, 3, 4,
5, 17, 18, 19, 20-オクタノル-8-アザプロスト-13-エン酸

【0255】

【化 50】



【0256】

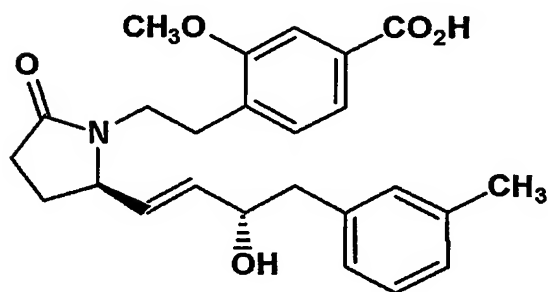
TLC: Rf 0.43 (クロロホルム: メタノール = 5:1);

NMR: δ 8.01 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.29-7.23 (m, 3H), 7.06 (d, J=7.8 Hz, 2H), 5.60 (dd, J=15.6, 6.0 Hz, 1H), 5.37 (ddd, J=15.6, 8.4, 1.2 Hz, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.92-3.72 (m, 2H), 3.06-2.71 (m, 5H), 2.45-2.25 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 1.61 (m, 1H)。

実施例 2 (21)

(15 α , 13E) - 1, 6 - (3-メトキシ-1, 4-インターフェニレン)
 - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16 - (3-メチルフェニル) - 2, 3, 4
 , 5, 17, 18, 19, 20-オクタノール-8-アザプロスト-13-エン酸
 【0257】

【化51】



【0258】

TLC: R_f 0.45(クロロホルム:メタノール= 5:1);

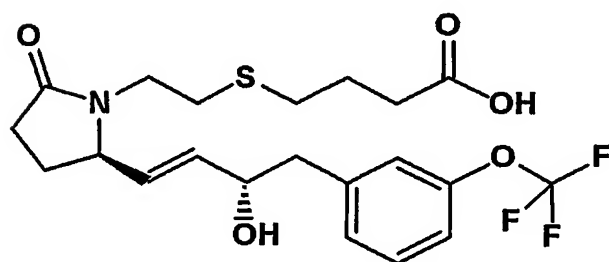
NMR: δ 7.62(d, J=7.8Hz, 1H), 7.53(s, 1H), 7.21-7.15(m, 2H), 7.08-6.96(m, 3H), 5.63(dd, J=15.6, 6.0Hz, 1H), 5.40(dd, J=15.6, 8.4Hz, 1H), 4.38(m, 1H), 3.88(s, 3H), 3.88-3.63(m, 2H), 3.04(m, 1H), 2.97-2.73(m, 4H), 2.43-2.25(m, 2H), 2.32(s, 3H), 2.11(m, 1H), 1.66(m, 1H)。

実施例 2 (22)

(15 α , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16 - (3-トリフルオ
 ロメトキシフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-
 アザプロスト-13-エン酸

【0259】

【化52】



【0260】

TLC: Rf 0.53(クロロホルム:メタノール= 5:1);

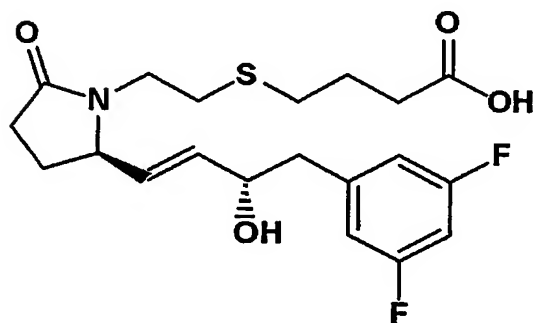
NMR: δ 7.34(t, J=7.8Hz, 1H), 7.17-7.07(m, 3H), 5.75(dd, J=15.3, 5.4Hz, 1H), 5.52(dd, J=15.3, 7.5Hz, 1H), 4.44(m, 1H), 4.12(m, 1H), 3.63(m, 1H), 2.97(m, 1H), 2.87(d, J=6.0Hz, 2H), 2.67-2.33(m, 8H), 2.22(m, 1H), 1.98-1.82(m, 2H), 1.69(m, 1H)。

実施例 2 (23)

(15 α , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸

【0261】

【化53】



【0262】

TLC: Rf 0.53(クロロホルム:メタノール= 5:1);

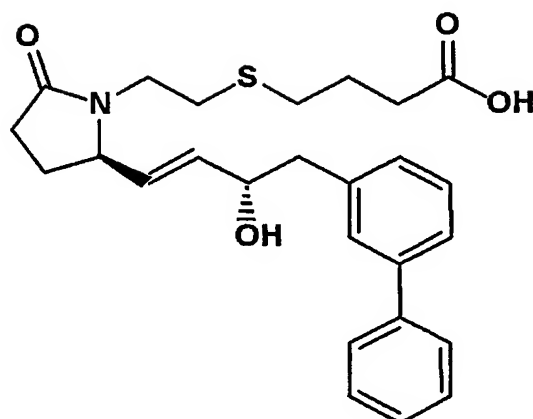
NMR: δ 6.80-6.64(m, 3H), 5.75(dd, J=15.3, 5.4Hz, 1H), 5.52(ddd, J=15.3, 8.4, 1.2Hz, 1H), 4.43(m, 1H), 4.13(m, 1H), 3.64(m, 1H), 2.99(m, 1H), 2.87(d, J=6.6Hz, 2H), 2.70-2.37(m, 8H), 2.23(m, 1H), 1.98-1.82(m, 2H), 1.70(m, 1H)。

実施例 2 (24)

(15 α , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - (フェニル)フェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸

【0263】

【化 5 4】



【0 2 6 4】

TLC: R_f 0.56 (クロロホルム: メタノール = 5:1);

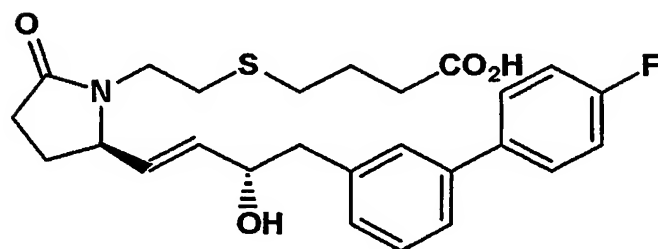
NMR: δ 7.59–7.55 (m, 2H), 7.49–7.33 (m, 6H), 7.17 (d, J=7.8Hz, 1H), 5.76 (dd, J=15.3, 6.0Hz, 1H), 5.46 (dd, J=15.3, 8.4Hz, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 2.98–2.82 (m, 3H), 2.61–2.26 (m, 8H), 2.18 (m, 1H), 1.92–1.78 (m, 2H), 1.63 (m, 1H)。

実施例 2 (25)

(15 α , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - (4 - フル
オロフェニル) フェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チア
8 - アザプロスト - 13 - エン酸

【0 2 6 5】

【化 5 5】



【0 2 6 6】

TLC: R_f 0.54 (クロロホルム: メタノール = 5:1);

NMR: δ 7.56–7.51 (m, 2H), 7.45–7.35 (m, 3H), 7.20–7.10 (m, 3H), 5.78 (dd, J = 15.3, 6.0 Hz, 1H), 5.50 (dd, J = 15.3, 8.7 Hz, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.1

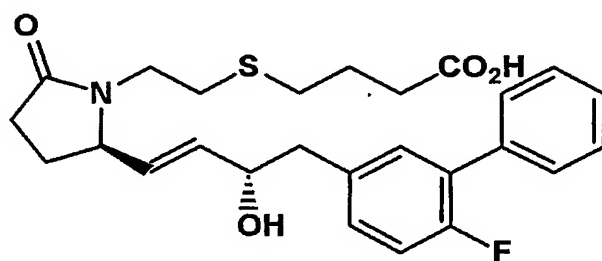
0 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.00-2.86 (m, 3H), 2.61-2.30 (m, 8H), 2.21 (m, 1H), 1.97-1.80 (m, 2H), 1.67 (m, 1H)。

実施例 2 (26)

(15 α , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - フェニル - 4 - フルオロフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸

【0267】

【化56】



【0268】

TLC: R_f 0.40 (クロロホルム: メタノール = 7:1);

NMR: δ 7.56-7.51 (m, 2H), 7.48-7.34 (m, 3H), 7.28 (m, 1H), 7.18-7.06 (m, 2H), 5.77 (dd, J = 15.3, 5.4 Hz, 1H), 5.51 (dd, J = 15.3, 8.4 Hz, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.87 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.61-2.33 (m, 8H), 2.21 (m, 1H), 1.95-1.78 (m, 2H), 1.67 (m, 1H).

製剤例 1

以下の各成分を常法により混合したのち、打錠して、1錠中に0.5mgの活性成分を含有する錠剤100錠を得た。

・ (15 α , 13 E) - 1, 6 - (1, 4 - インターフェニレン) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3, 5 - ジメチルフェニル) - 2, 3, 4, 5, 17, 18, 19, 20 - オクタノール - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸・ α - シクロデキストリン

・ ・ ・ ・ 250 mg

(含有量 50 mg)

・ カルボキシメチルセルロース カルシウム

・ ・ ・ ・ 200 mg

- ・ステアリン酸マグネシウム 100 mg
- ・微結晶セルロース 9.2 g

製剤例 2

以下の各成分を常法により混合したのち、溶液を常法により滅菌し、1 ml ずつバイアルに充填し、常法により凍結乾燥し、1 バイアル中 0.2 mg の活性成分を含有するバイアル 100 本を得た。

- ・ (15 α , 13E) - 1, 6 - (1, 4 - インターフェニレン) - 9 - オキソ
- 15 - ヒドロキシ - 16 - (3, 5 - ジメチルフェニル) - 2, 3, 4, 5,
17, 18, 19, 20 - オクタノール - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸・ α -
シクロデキストリン 100 mg
(含有量 20 mg)
- ・マンニット 5 g
- ・蒸留水 100 ml

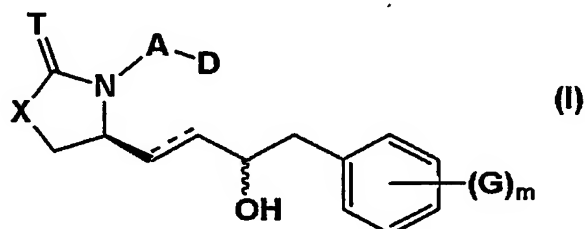
【書類名】

要約書

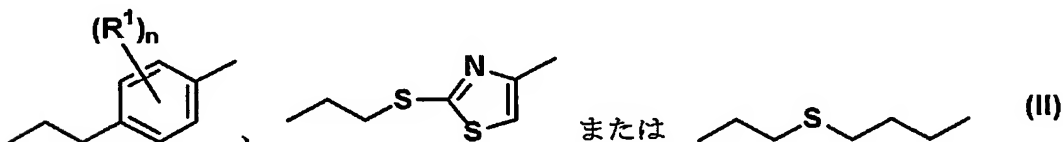
【要約】

【構成】 一般式 (I) で示されるプロスタグランジン誘導体、それらの薬理的に許容される塩またはそれらを有効成分として含有する薬剤 (式中、T は酸素原子；X は $-CH_2-$ ；D は $-CO_2R^2$ 、テトラゾール； R^2 は H、アルキル；A は、一般式 (II) で示される官能基； R^1 は、アルキル、アルコキシ、ハロゲン；G は、アルキル、ハロゲン、アルコキシ、置換されたアルキル、置換されたアルコキシ、置換されたフェニル環、置換されたヘテロ環アリール；n は、0、1～4、m は 1～5)。

【化 1】



【化 1】



【効果】 一般式 (I) で示される化合物は、EP₄ アゴニスト作用を有し、さらに骨形成促進作用を有するので、骨量低下疾患等 (原発性骨粗鬆症、二次性骨粗鬆症、癌骨転移、高カルシウム血症、ページェット病、骨欠損、骨壊死の骨疾患、骨の手術後の骨形成、骨移植代替療法) の予防および／または治療に有用である。

【選択図】 なし

認定・付加情報

| | |
|---------|----------------|
| 特許出願の番号 | 特願 2003-011936 |
| 受付番号 | 50300086670 |
| 書類名 | 特許願 |
| 担当官 | 第五担当上席 0094 |
| 作成日 | 平成15年 1月22日 |

<認定情報・付加情報>

| | |
|-------|-------------|
| 【提出日】 | 平成15年 1月21日 |
|-------|-------------|

次頁無

特願 2 0 0 3 - 0 1 1 9 3 6

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 1 8 5 9 8 3]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 9 月 2 日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府大阪市中央区道修町 2 丁目 1 番 5 号

氏 名

小野薬品工業株式会社